

UNIVERSITÉ DE BORDEAUX

FACULTÉ DE MÉDECINE ET DE PHARMACIE

ANNÉE 1938-1939

N° 38

CONTRIBUTION A L'ETUDE DE L'HORMONE MALE UTILISATIONS THÉRAPEUTIQUES

Thèse pour le Doctorat en Médecine

présentée et soutenue publiquement le Mercredi 14 Décembre 1938

PAR

Michel-Paul-Etienne-Joseph LOTTE

Élève de l'École de Santé Navale

Né à COUTANCES (Manche), le 23 Avril 1914

Examineurs de la Thèse	{	MM. JEANNENEY, Professeur	Président
		DUVERGEY, Professeur	Juges
		DARGET, Agrégé	
		DERVILLÉE, Agrégé	

BORDEAUX

Imprimeries GRENOUILLEAU-LANDAIS ET LES FILS

— 1938 —



Digitized by the Internet Archive
in 2026

UNIVERSITÉ DE BORDEAUX

FACULTÉ DE MÉDECINE ET DE PHARMACIE

ANNÉE 1938-1939

N° 38

CONTRIBUTION A L'ÉTUDE DE L'HORMONE MALE UTILISATIONS THÉRAPEUTIQUES

Thèse pour le Doctorat en Médecine

présentée et soutenue publiquement le Mercredi 14 Décembre 1938

PAR

Michel-Paul-Etienne-Joseph LOTTE

Élève de l'École de Santé Navale

Né à COUTANCES (Manche), le 23 Avril 1914

Examineurs de la Thèse

MM. JEANNENEY, Professeur	Président
DUVERGEY, Professeur	
DARGET, Agrégé	Juges
DERVILLÉE, Agrégé	

BORDEAUX

Imprimeries GRENOUILLEAU-LANDAIS ET LES FILS

— 1938 —

FACULTÉ DE MÉDECINE ET DE PHARMACIE DE BORDEAUX

Doyen	M. MAURIAC.
Assesseur	M. LABAT.
Doyen honoraire	M. C. SIGALAS.

PROFESSEURS HONORAIRES

MM. POUSSON, MOURE, RIVIERE, BARTHE, DENIGES, BEILLE, CASSAET, CHAVANNAZ, PACHON, C. SIGALAS, SABRAZES, BÉGOVIN, DUPOUY.

PROFESSEURS

MM.	MM.
Clinique médicale	MAURIAC.
—	DUPÉRIE.
Clinique chirurgicale et gynécologique	GUYOT.
Clinique chirurgicale	PAPIN.
Pathologie et thérapeutique générales	CARLES.
Clinique d'accouchement	ANDÉRODIAS.
Anatomie pathologique et microscopie clinique	DAMADE.
Anatomie	VILLEMEN.
Anatomie générale et histologie	G. DUBREUIL.
Hygiène	LEURET.
Médecine légale et déontologie	LANDE.
Electroradiologie et clinique d'électricité médicale	RECHOU.
Chimie	CHELLE.
Botanique et matière médicale	GOLSE.
Pharmacie	VITTE.
Zoologie et parasitologie	MANDOUL.
Médecine expérimentale	AUBERTIN.
Clinique ophtalmologique	TEULIÈRES.
Physiologie	FABRE.
	Clinique chirurgicale infantile et orthopédie
	Clinique médicale des maladies des enfants
	Chimie biologique et médicale
	Physique médicale et pharmaceutique
	Médecine coloniale et clinique des maladies exotiques
	Clinique des maladies cutanées et syphilitiques
	Clinique des maladies des voies urinaires
	Clinique des maladies nerveuses et mentales
	Clinique d'oto-rhino-laryngologie
	Toxicologie et hygiène appliquée
	Hydrologie thérapeutique et climatologie
	Clinique odonto-stomatologique
	ROCHER.
	CRUCHET.
	MACHEBOEUF.
	WANGERMEZ.
	BONNIN.
	PETGES.
	DUVERGEY.
	ABADIE.
	PORTMANN.
	LABAT.
	CREYX.
	DUPECC.

LACOSTE (Histologie), PÉRY (Obstétrique), PERRENS (Maladies mentales), R. SIGALAS (Parasitologie et sciences naturelles), JEANNENEY (Chirurgie générale).

AGRÉGÉS EN EXERCICE

MM.	MM.
Anatomie	N.
—	DUFOUR.
Physiologie	N.
Médecine générale	PIÉCHAUD.
—	DELMAS-MARSALET.
—	DE GRAILLY.
—	FONTAN.
—	BROUSTET.
—	DERVILLE.
—	N.
	Chirurgie générale
	—
	—
	—
	Obstétrique
	Ophtalmologie
	Oto-rhino-laryngologie
	Dermatologie et syphiligraphie
	Physique médicale
	Chimie générale pharmaceutique et toxicologie
	CHARRIER.
	LOUBAT.
	MASSE.
	DARGET.
	N.
	RIVIERE.
	BEAUVIEUX.
	DESPONS.
	JOULIA.
	N.
	N.



COURS COMPLÉMENTAIRES

MM.	MM.
Anatomie	J. BEAUVIEUX.
Physiologie	PETITEAU.
Médecine opératoire	JEANNENEY.
Accouchements	RIVIERE.
Pathologie médicale	DELMAS-MARSALET.
Ophtalmologie	CABANNES (en congé).
Puériculture	FAUGÈRE.
Pharmacie galénique	MESNARD.
	Zoologie et parasitologie
	Physique médicale et pharmaceutique
	Médecine légale
	Urologie
	Botanique
	Bactériologie
	Législation pharmaceutique
	Chimie minérale
	R. SIGALAS.
	AURIAC.
	DERVILLE.
	DARGET.
	GIRARD.
	MOUREAU.
	POPLAWSKI.
	CASTAGNOU.

Orthopédie chez l'adulte, pour les accidentés du travail, les mutilés de guerre et les infirmes M. N.

Le Secrétaire de la Faculté : ROUGERIE.

Par délibération du 5 août 1879, la Faculté a arrêté que les opinions émises dans les Thèses qui lui sont présentées doivent être considérées comme propres à leurs auteurs, et qu'elle n'entend leur donner ni approbation ni improbation.

A LA MEMOIRE DE MON PERE.

Versé, sur sa demande, dans le service actif. Mort au Champ d'Honneur, le 27 décembre 1914.

A MA MERE.

Notre père est mort au début de la guerre. Des trois enfants que tu as élevés, l'un est en Indochine, l'autre en Russie, moi-même partirai bientôt. La philosophie souriante que tu as su garder après tant d'épreuves restera pour moi le plus bel exemple.

A MA SŒUR.

Elle sait toute l'affection que je lui porte.

A MA FIANCEE.

A MES PARENTS.

A LA MEMOIRE DE PAUL CHOMETTE.

A MES AMIS.

A MES CAMARADES
DES SERVICES DE SANTÉ DES TROUPES COLONIALES
ET DE LA MARINE.

A MES MAÎTRES
DE LA FACULTÉ DE MÉDECINE ET DES HÔPITAUX DE BORDEAUX.

A MES JUGES.

A MONSIEUR LE MÉDECIN GÉNÉRAL CAZAMIAN,

*Directeur de l'Ecole Principale du Service de Santé
de la Marine et des Troupes Coloniales,
Commandeur de la Légion d'honneur,
Officier du Mérite Maritime,
Officier de l'Instruction Publique.*

A NOTRE PRÉSIDENT DE THÈSE
MONSIEUR LE PROFESSEUR JEANNENEY,

*Chirurgien des Hôpitaux,
Chirurgien-Adjoint du Centre régional contre le Cancer,
Chirurgien de l'Hôpital Tastet-Girard,
Membre correspondant de l'Académie de Chirurgie,
Chevalier de la Légion d'honneur,
Croix de Guerre,
Officier de l'Instruction Publique.*

INTRODUCTION

Avant d'entreprendre la rédaction de ce modeste travail, nous tenons à remercier MM. les Professeurs et MM. les Docteurs qui nous ont aidé à le réaliser.

M. le Professeur Jeanneney, qui nous inspira l'idée de cette thèse et qui sut, même au milieu d'occupations nombreuses, nous donner tous les conseils dont nous avons besoin. Pouvions-nous avoir un meilleur guide que celui qui, avec Leriche, est en France un des pionniers de la chirurgie endocrine ? Nous n'avons pas été son élève à l'hôpital, mais l'enseignement qu'il nous donna à la Faculté nous le fit toujours regretter.

M. le Professeur Duvergey qui, en nous donnant son avis sur la médication hormonale de l'adénome prostatique, nous fit ainsi profiter de sa très grande expérience.

M. le Professeur agrégé Darget, dont nous nous rappellerons toujours l'accueil si aimable et la peine qu'il s'est donnée à nous être utile.

M. le Docteur Oraison : les longues discussions que nous avons eues, les observations qu'il nous a données, nous ont beaucoup aidé dans notre travail.

M. le Docteur Hirtz, dont la compétence en endocrinologie est grande et dont les conseils furent si nombreux et si éclairés.

M. le Docteur Guérin nous accueillit chez lui avec une grande amabilité, et nous communiqua des observations.

Nous avons divisé notre thèse en trois parties; la première traite de l'hormone mâle, la seconde des utilisations thérapeutiques de cette hormone dans le traitement des mastopathies et dans celui de l'adénome prostatique, dans la troisième nous avons établi nos conclusions.

Nous avons volontairement laissé de côté, en étudiant l'hormone mâle, l'historique, la chimie de cette hormone. Nous nous sommes attachés à l'étude des rapports de cette hormone avec la détermination du sexe, l'intersexualité et l'hormone femelle. Nous avons l'impression que limiter ainsi le sujet fait mieux voir ce qu'on est en droit d'attendre de la médication hormonale dans certaines affections qui, à tort ou à raison, sont considérées par certains comme des manifestations d'intersexualité. Qu'on ne s'étonne pas non plus de voir tant parler de la folliculine dans un chapitre consacré à la testostérone. La présence dans un organisme normal de substances œstrogènes et androgènes nous a amené à chercher les interactions de ces corps, et nous croyons que l'étude du balancement des hormones sexuelles et de leur équilibre est du plus grand intérêt quant aux déductions thérapeutiques que l'on en peut tirer.

Le traitement des mastopathies et de l'adénome par l'hormone mâle est un sujet d'actualité. Bien des articles y ont été consacrés; en apportant quelques observations inédites, nous croyons faire œuvre utile. L'hormone mâle que nous avons utilisée est la testostérone, dernière née.

Dans les conclusions nous avons jugé impartialement les résultats de la médication hormonale et rappelé brièvement les indications de cette thérapeutique.

PREMIERE PARTIE

CHAPITRE PREMIER

ROLE DES HORMONES GENITALES DANS LA DETERMINATION DU SEXE

Des expériences multiples montrent, sans qu'il soit besoin d'insister, que le siège de la sécrétion de l'hormone mâle se trouve dans le testicule. A quels éléments de cette glande attribuer la sécrétion endocrine ? Trois formations sont à envisager : les éléments de la lignée séminale, le syncytium de Sertoli et les cellules interstitielles ou de Leydig.

Bouin et Ancel ont montré que des chevaux et des porcs cryptorchides ont des caractères sexuels secondaires normaux, quoique leurs testicules soient complètement dépourvus de cellules séminales. Sand, en réalisant la cryptorchidie expérimentale, a confirmé leurs observations. De même, en détruisant par les rayons X les cellules de la lignée séminale chez les animaux impubères et en rendant le testicule aspermatogène, on n'empêche ni l'apparition des caractères sexuels à la puberté, ni leur développement, ni leur maintien alors qu'il ne se produit jamais de poussées spermatogénétiques. Max Aron, d'autre part, a montré que des testicules, ne possédant presque que des

cellules séminales, n'empêchent pas les animaux de posséder tous les caractères des castrats. Nous pouvons donc conclure que l'hormone testiculaire n'est pas sécrétée par les cellules séminales.

D'autres auteurs (Courrier, Lipschütz, Wagner) ont remarqué qu'il y avait un rapport constant entre le développement des caractères sexuels et l'importance du tissu interstitiel. Benoît a montré que des coqs, ayant subi une castration subtotale, avaient tous les caractères de castrats, quoique possédant encore des nodules testiculaires assez volumineux, mais privés de cellules interstitielles. Les expériences d'Aron sur le triton aboutissent au même résultat. Bouin et Ancel ont remarqué eux aussi, après avoir réalisé de l'eunuchoidisme expérimental, que le degré d'hypoplasie sexuelle est toujours en rapport avec l'abondance plus ou moins grande de tissu interstitiel.

Aron fait une expérience décisive : il ligature les vaisseaux testiculaires principaux. Il en résulte une ischémie qui se traduit par une dégénérescence complète du centre de la glande. A la périphérie, les cellules séminales et celles du syncytium de Sertoli dégèrent aussi complètement. Au bout de six mois environ, le testicule ne contient plus que des blocs volumineux de cellules interstitielles. Or, les caractères sexuels apparaissent chez les cobayes ainsi traités. Si l'expérience se prolonge, les cellules interstitielles dégèrent à leur tour ; les caractères sexuels disparaissent alors, et on observe chez ces animaux tous les caractères des castrats.

La glande interstitielle est donc le siège de la sécrétion de l'hormone sexuelle mâle.

La question qui se pose maintenant est de savoir *à quel moment de la vie apparaît l'hormone mâle* et sous quelle influence. La glande interstitielle subit, dans le cours de

l'existence des modifications importantes; ses cellules, en effet, nombreuses et volumineuses à la naissance, disparaissent pour reparaitre à la puberté; c'est à cette époque qu'elles se différencient, s'accroissent et produisent leurs effets métaboliques maxima. Dans la vieillesse, la glande interstitielle entre en régression et s'atrophie. L'origine des cellules de Leydig est discutée. Pour les uns, elles dérivent du tissu mésenchymateux inter-tubulaire; pour d'autres, des cordons sexuels arrêtés dans leur développement. D'autres auteurs encore ont montré qu'elles peuvent provenir chez certains animaux, comme le cheval, de globules blancs émigrés des vaisseaux. Enfin, des auteurs leur attribuent une origine épithéliale et les font dériver d'éléments épithéliaux des cordons sexuels, émigrés dans le tissu conjonctif.

Connaître l'embryologie de la glande interstitielle ne donne du reste pas la clef du problème, car si on admet que la différenciation sexuelle, l'apparition des caractères sexuels, sont sous la dépendance de cette glande, comment expliquer la différenciation primitive de l'appareil génital en système mâle ou femelle? Dès que les glandes spécifiques d'un sexe sont constituées, on comprend très bien que chacune sécrète une hormone sexuelle spécifique qui règlera le développement organique sexuel ultérieur d'un organisme. Mais avant la ségrégation des ébauches sexuelles, comment expliquer qu'un embryon, encore à un stade sexuel indifférent, évoluera pourtant, à un certain moment, vers l'un ou l'autre sexe?

Dans un même individu, il faut distinguer deux sexes: le sexe somatique ou génétique et le sexe génital.

Le sexe somatique est celui qui apparaît le premier en date, puisqu'on peut le déterminer dès le stade d'œuf fécondé par la numération des chromosomes. La formule

chromosomiale est, en effet, différente chez le mâle et chez la femelle. Cette formule varie suivant les auteurs.

Pour de Winiwarter et Oguma :

Chez l'homme : $N + X = 47$ chromosomes.

Chez la femme: $N + X, X, = 48$ »

Pour Painter :

Chez l'homme : $N + X, Y = 48$ »

Chez la femme: $N + X, X = 48$ »

Les chromosomes X et Y sont appelés sex-chromosomes, hétéro-chromosomes ou X-chromosomes.

D'après la formule de de Winiwarter et Oguma, lors des divisions réductionnelles des spermatocytes de premier ordre, les sex chromosomes ne se divisent pas, et les chromosomes se répartissent de la façon suivante :

A $\left| \begin{array}{l} N \\ \frac{N}{2} \end{array} \right.$ chromosomes dans un spermatocyte de 2^e ordre.

B $\left| \begin{array}{l} N \\ \frac{N}{2} \end{array} \right.$ chromosome + X chr. dans un spermatocyte de 2^e ordre.

De même, lors de la division réductionnelle de l'ovocyte, on a :

C $\left| \begin{array}{l} N \\ \frac{N}{2} \end{array} \right.$ + X dans un ovocyte de 2^e ordre.

$\frac{N}{2}$ + X dans le 1^{er} globule polaire.

Puisque la division, qui se fait au moment de l'expulsion du 2^e globule polaire, est équationnelle, l'ovule gardera :

$$\frac{N}{2} + X \text{ chromosomes.}$$

En combinant A, B, C, on peut, par réunion du spermatozoïde et de l'ovule, avoir les formules suivantes :

$$A + C \text{ ou } \frac{N}{2} + \left(\frac{N}{2} + X\right) = N + X \quad \text{formule mâle}$$

$$B + C \text{ ou } \left(\frac{N}{2} + X\right) + \left(\frac{N}{2} + X\right) = N + XX \quad \text{formule femelle}$$

En suivant le même raisonnement pour la formule de Painter, on arrive à :

Spermatozoïde.....	$A = \frac{N}{2} + X$
	$B = \frac{N}{2} + Y$
Ovule.....	$C = \frac{N}{2} + X$

$$A + C = N + X, X \quad \text{formule femelle.}$$

$$B + C = N + X, Y \quad \text{formule mâle.}$$

Ces faits ont une extrême importance à cause du lien constant qui unit les deux sexes somatique et génital. *Tout embryon à sexe somatique mâle verra ses gonades évoluer dans le sens mâle et inversement. On peut donc dire que le sexe somatique détermine le sexe génital.*

Deux théories cherchent à expliquer le mécanisme de cette détermination.

A) Théorie de Goldschmidt

Les chromosomes renferment des substances chimiques spéciales : les hormones chromosomiques ou substances primaires produites sous l'action des gènes de féminité ou de masculinité et dont la nature est déterminée par la constitution génétique de l'embryon. Le juste équilibre entre les caractères sexuels de ces hormones chromosomiques est décisif pour le sexe normal et une déviation d'équilibre entraîne les formes intersexuelles. Ces substances primaires produisent une différenciation sexuelle de toutes les cellules de l'organisme chez les vertébrés, surtout des ébauches gonadiques. Ces dernières, à leur tour, sécrètent des hormones embryonnaires qui provoquent une différenciation secondaire des cellules sexuelles et un développement des canaux génitaux homologues. Plus tard seulement, les tissus gonadiques ainsi créés produisent leurs hormones spécifiques tertiaires, les hormones sexuelles proprement dites.

Goldschmidt fait donc intervenir trois hormones :

- Hormones primaires présidant à la formation d'ovaire et de testicule;
- Hormones secondaires déterminant la différenciation des canaux de Wolff et de Müller;
- Hormones tertiaires déterminant la différenciation des caractères sexuels secondaires.

B) Théorie d'Ancel

Pour formuler sa théorie, Ancel s'est appuyé sur les très nombreuses expériences de divers auteurs. Nous citerons Wolff et Ginglinger, M^{mo} Dantchakoff, Kozelka et Gallagher, Willier, Gallagher et Koch. Les recherches de ces savants ont eu pour objet l'étude du rôle de l'hormone

femelle ou de l'hormone mâle dans le déterminisme du sexe génital chez les oiseaux et chez les mammifères. Nous n'avons pas pu analyser en détail tous les travaux de ces auteurs, mais nous avons résumé à peu près complètement les expériences de V. Dantchakoff. En agissant ainsi, nous aurons donné en même temps une idée des travaux de tous, puisque toutes les expériences sont concordantes.

Les premières expériences ont eu lieu sur le poulet. Rappelons que les ébauches gonadiques d'un embryon normal réalisent, entre le 7^e et le 9^e jour d'incubation, la ségrégation en deux sexes, chacun en accord avec le déterminisme génétique sexuel de l'œuf fécondé. Les ébauches d'un embryon génétiquement mâle reçoivent la structure typique d'un testicule juvénile et celles d'un embryon génétiquement femelle réalisent la structure typique d'une ébauche ovarique, fonctionnant à gauche et rudimentaire à droite. Au 10^e jour d'incubation, les testicules d'un embryon normal ont la forme de deux minuscules saucisses recourbées, à angles ouverts en dehors et en arrière. La différence de leurs dimensions réciproques s'est considérablement effacée.

Dans le développement normal, l'emplacement initial des cellules germinales, dans les deux sexes, est l'épithélium coelomique. Dans le sexe mâle, la cellule germinale quitte le tissu coelomique pour le tissu axial de l'ébauche à la suite de son affinité pour ce tissu, alors que la cellule germinale, dans le sexe femelle, à affinité pour l'épithélium coelomique, continue ses corrélations primaires avec les cellules coelomiques entre lesquelles elle est située dès l'abord.

Dans une première série d'expériences, V. Dantchakoff étudie les effets morphogénétiques de la folliculine dans l'ébauche testiculaire du poulet. L'hormone femelle dont

elle se sert est le progynon en solution huileuse, qu'elle introduit dans le sac allantoïdien d'un embryon de poulet ayant quatre jours d'incubation. Les expériences portent sur 162 embryons. Aucun d'entre eux n'a présenté un aspect propre au sexe mâle. L'action de l'hormone introduite se fait percevoir dans les ébauches testiculaires, dès le moment où des processus morphogénétiques divergents se seraient établis dans les ébauches mâles et femelles, c'est-à-dire, dès le 7^e jour de l'incubation, deux jours et demi à trois jours après l'injection de l'hormone. Il se produit une transformation fondamentale dans l'orientation de l'ébauche testiculaire après une semaine.

Les corrélations nouvelles, durant l'inversion, sont réalisées dans une ébauche qui est constituée d'un complexe de tissus variés. Tous les tissus de l'ébauche participent à l'édification de la résultante :

1° Les cellules germinales, au lieu de se fixer dans les canalicules séminifères, remplissent maintenant de grands follicules suspendus à la face profonde de l'épithélium cœlomique;

2° Celui-ci, au lieu de s'effacer graduellement et de se transformer en un mince membrane, prolifère et contribue à former la charpente des follicules ovigères;

3° Les tissus profonds de l'ébauche testiculaire, au lieu de se transformer en canalicules séminifères, donnent un système de lacunes et de cordons solides, ceux-ci se transformant en « cellules interstitielles » de l'ovaire.

Quels sont les éléments de l'ébauche testiculaire influencés primitivement par la folliculine : les éléments somatiques ou les cellules germinales ? Pour répondre à ces questions, il fallait dissocier les tissus somatiques et les cellules germinales. C'est ce qu'a réalisé V. Dantchakoff

en tuant les cellules germinales à l'aide des rayons X, dans une ébauche très jeune. Avant d'injecter l'hormone femelle aux embryons ainsi irradiés, V. Dantchakoff remarqua que les ébauches gonadiques stérilisées continuent leur organisation, conformément au sexe génétique de l'embryon, bien que les cellules germinales soient tuées à un stade précoce. Comment agit l'hormone femelle sur de tels embryons ? L'ébauche gonadique stérile étant moins massive et vigoureuse que celle d'un embryon non irradié, les processus morphogénétiques se déroulent ici avec moins d'intensité, mais aboutissent à la même résultante :

1° Formation d'un cortex stérile, à cordons de Pflüger, constitué uniquement d'une charpente de cellules cœlomiques; celles-ci, étoilées ou effilées, en l'absence de cellules germinales, forment la trame réticulaire et délicate des cordons anovulaires.

2° Formation d'espaces caverneux, situés plus particulièrement dans la partie caudale de l'ébauche qui, maintenant, s'incurve comme dans le sexe femelle, sur la partie médiane du mésonéphros. Deux gros oviductes apparaissent à un stade jeune; le gauche se maintient longtemps dans cet embryon, à déterminisme mâle, alors que le droit régresse.

Dans les conditions de l'expérience (cellules germinales tuées), l'inversion sexuelle prouve :

a) Que les chaînes de réaction physico-chimiques dans les tissus somatiques, peuvent être détournées et qu'elles sont, par conséquent, conditionnées par un facteur extrinsèque, puisque les tissus somatiques, sans l'apport d'hormone femelle, auraient subi une orientation mâle.

b) Que le conditionnement des nouvelles corrélations a lieu sans l'intermédiaire de la cellule germinale mâle.

Cette inversion est conditionnée par le nouveau facteur introduit sous la forme de l'hormone femelle. Pour réaliser son pouvoir morphogénétique sur l'ébauche gonadique mâle, la folliculine, en quantité minime, doit exercer une action durable et continue. 10 U.S. de folliculine, administrées en solution aqueuse, n'ont pas d'effet perceptible sur la ségrégation normale des sexes. La présence temporaire d'un dépôt de folliculine dans le sac allantoïdien, mesurant 2.500-5.000 U.S., n'implique pas à l'ébauche du testicule gauche de l'embryon, une inversion irréversible. Celle-ci, préalablement soumise pendant un ou deux jours, à l'action de la folliculine et isolée ensuite, à cinq ou six jours, montre, en greffe sur un embryon normal, des effets simultanés et paradoxaux de son déterminisme mâle et des insuffisantes influences de l'hormone femelle. Or, cette même quantité d'hormone dans le sac allantoïdien présente un dépôt suffisant pour effectuer une inversion complète de l'ébauche testiculaire gauche en ovaire, à condition que l'utilisation de l'hormone soit continue. L'inversion du sexe mâle n'est, par conséquent, pas un événement à un temps. L'hormone à effet très électif est résorbée et utilisée graduellement, assurant de cette manière des effets qui durent au moins jusqu'à l'éclosion.

L'inversion est-elle stable ? Le poussin génétique mâle, à son éclosion, a su réaliser toutes les corrélations germino-somatiques propres au sexe femelle. Il possède, en fait de gonades, un ovaire gauche et un rudiment de gonade droite. L'ovaire gauche contient : 1° un cortex à follicules multi-ovulaires dont les ovules se trouvent en méiose; 2° un tissu incrétoire propre au sexe femelle; 3° des espaces, habituellement peu nombreux, distendus par un produit sécrété dans le hile de l'organe. Cependant, cet ovaire, dans la plupart des cas, est notablement plus petit qu'un ovaire à déterminisme femelle et contient

occasionnellement, dans sa partie médullaire des cordons sexuels intacts. Il semble, néanmoins, capable de déployer une certaine action inhibitrice sur la gonade droite et réussit à suspendre sa croissance. Cependant, à part quelques espaces dans le hile du rudiment droit, celui-ci présente, au moment de l'éclosion, la structure d'une jeune ébauche testiculaire.

Sans nouvel apport de folliculine, le déterminisme génétique mâle, dont les actions ont un caractère durable, redevient actif dans un organisme mâle féminisé. Il réussit, en fin de compte, à faire changer l'orientation femelle induite et l'organisme, génétiquement mâle, après avoir passé par une phase femelle, redevient un mâle accompli.

Cependant, après folliculinisation d'embryons à quatre jours, une nouvelle dose de folliculine fut introduite dans la cuisse des embryons au 17^e jour pour les faire naître avec un dépôt suffisant d'hormone femelle. Durant la première semaine, les poussins reçurent encore une injection et au bout du premier mois, ils reçurent dans leurs pectoraux une dernière dose de folliculine. Les résultats relatifs à la sexualité des jeunes oiseaux à 2-3 mois, furent frappants. Présentant l'extérieur et le comportement de jeunes poulettes, ces oiseaux avaient des organes sexuels singuliers. La gonade droite, plus petite et plus dense, consiste en un massif de tissu testiculaire, à canalicules séminifères potentiels, le tout tapissé par une mince membrane à cellules coelomiques aplaties, doublée d'une albuginée ébauchée. La gonade gauche, préalablement ovaire induit, est en voie de réorganisation en testicule : disparition complète des lacunes, des follicules, dégénérescence de toute cellule séminale en méiose, disparition d'îlots incrétoires à caractère femelle, transformation fréquente du stroma en un tissu gélatineux à cellules peu nombreuses,

maintien et croissance de tout îlot de cordons sexuels, transformation en un tissu testiculaire des tissus médullaires, après disparition du cortex, adjacents à l'épithélium coelomique. La déficience du mâle féminisé dépend d'une crise méiotique, que les cellules germinales, à déterminisme mâle, ne sont pas aptes à vaincre. Entrées en méiose, elles ne l'accomplissent pas, n'entrent pas dans une période de croissance, mais dégénèrent. Dans cette inaptitude des cellules germinales, à balance chromosomique mâle, à entrer dans le stade de croissance, l'absence de chromosomes Y joue-t-elle un rôle décisif, ou bien l'excès des chromosomes X devient-il un facteur létal à ce stade, pour les cellules germinales dans le cortex ? Refolliculinisé ou non, cet organisme mâle peut ressentir les effets de sa folliculinisation durant une longue période, développer un complexe de caractères sexuels secondaires, mais la crise méiotique et la dégénérescence des cellules germinales dans les follicules aboutissent à une dégénérescence du cortex ovarique et à une reconstitution subséquente testiculaire des gonades.

On arrive à la conclusion suivante : Les processus morphogénétiques provoqués par l'hormone femelle dans une ébauche testiculaire, correspondent à ceux qui s'effectuent normalement dans une ébauche ovarique et qui ne sont pas dérangés par l'hormone femelle introduite dans un embryon femelle. Ne pourrait-on pas dire alors que le facteur qui provoque l'inversion testiculaire et celui qui préside au développement normal d'une ébauche ovarique sont les mêmes dans les deux cas. Les trois hormones de Goldschmidt et Witschi, élaborées à des stades successifs et agissant chacune d'une manière spéciale, ne seraient plus nécessaires. Il faudrait plutôt rechercher les causes d'effets spéciaux que produit l'hormone sur dif-

férents tissus et à des stades différents, dans les différences qu'offrent les récepteurs à différents stades et dans différents organes.

Dans une seconde série d'expériences, V. Dantchakoff étudie l'action morphogénétique de l'hormone mâle injectée à des embryons de poulet, puis de cobaye génétiquement femelles.

La première hormone dont elle se servit dans ses expériences sur le poulet fut le « provyron » et ses premières conclusions furent que « le provyron injecté dans le sac allantoïdien d'embryons de poulet ne produit aucun effet visible sur la ségrégation habituelle des sexes. » Les embryons effectuent cette ségrégation au 8^e-9^e jour d'incubation, en proportion normale : un lot de 24 œufs, tous injectés au même stade, a donné 11 mâles et 13 femelles. Les injections furent faites au 4^e jour d'incubation. Pour effectuer une inversion sexuelle dans l'ébauche ovarique, l'hormone mâle doit rompre les corrélations tissulaires primaires propres au sexe femelle, faire déplacer la cellule germinale femelle dans la profondeur de l'organe et l'y faire associer au tissu médullaire, tout cela en présence immédiate d'un tissu, pour lequel la cellule germinale femelle a une affinité naturelle. Pour arriver à modifier l'orientation sexuelle de l'ébauche gonadique génétiquement femelle, il fallait d'abord rompre les corrélations tissulaires unissant les cellules germinales et les cellules de l'épithélium cœlomique. V. Dantchakoff a réussi cette séparation à l'aide des rayons X.

L'hormone mâle, associée à une irradiation préalable, provoque dans les ébauches gonadiques de l'embryon femelle des changements qui aboutissent rapidement à l'inversion sexuelle. L'irradiation, à elle seule, à condition d'être précoce, donne les mêmes résultats. La plupart des

poussins se transforment en coqs (sept sur huit, quatre mois et demi après l'irradiation, le huitième est intersexué, son plumage est en partie mâle et en partie femelle). Si on y ajoute des injections de provyron, l'effet masculinisant de l'irradiation est renforcé et précipité.

La gonade droite, quoique toujours plus petite, atteint les dimensions et la structure d'un testicule d'un embryon partiellement stérilisé.

La gonade gauche présente une couche corticale qui s'atrophie graduellement. C'est précisément de la mesure dans laquelle cette couche se montre altérée, que dépend l'orientation sexuelle définitive de l'embryon. Le fait essentiel, durant l'inversion du sexe femelle est l'atrophie de la couche corticale de l'ovaire gauche et, consécutivement la disparition des commandes inhibitrices que celle-ci exerce sur le déroulement des corrélations germino-somatiques mâles. Au 15^e jour, le cortex ovarien d'un embryon irradié contient encore des invaginations oblongues de l'épithélium cœlomique, dont la plupart sont anovulaires. Leur charpente est formée de cellules à prolongements ténus et arborescents. Ces formations se flétrissent ensuite. Leur tissu réticulaire se condense et il n'en reste que des épaississements verruqueux de la membrane cœlomique. C'est apparemment à cette époque que l'inhibition corticale sur le tissu médullaire disparaît.

Les mêmes expériences ont été tentées chez les mammifères. La testostérone, injectée aux embryons de cobaye vingt jours après coït effectif (contrôlé par la présence de spermatozoïdes dans un frottis de vagin), n'a produit aucun effet dans un embryon femelle sur la réalisation de son déterminisme sexuel génétique. Dix à quinze jours après une injection de 0,05 mgr. de testostérone, l'embryon de cobaye femelle réalisait son sexe génétique d'une manière très régulière.

Employant, par la suite, le propionate de testostérone en solution de 50 mgr. pour 1 cc. d'huile, l'auteur pratiqua deux injections dans le même embryon. A la première, vingt ou vingt-deux jours après insémination, à un stade correspondant à trois-quatre jours d'incubation chez un embryon de poulet, l'embryon de cobaye reçoit, dans sa cavité amniotique (occasionnellement dans une partie de son corps), 0,5 mgr. de propionate de testostérone; à la deuxième, faite six à dix jours après la première, il reçoit jusqu'à 3 mgr. Au prélèvement de l'embryon, à quarante ou cinquante jours après insémination, une partie de l'huile injectée est régulièrement retrouvée sous forme d'émulsion dans le liquide amniotique. Le propionate de testostérone n'est pas toxique pour l'embryon de cobaye.

Les effets obtenus sont les suivants : les organes génitaux sont constamment trouvés à l'endroit où, à ce stade, se trouve le complexe d'organes génitaux chez un embryon mâle. Dans un fœtus femelle normal, l'ovaire et les anses de la trompe sont situés profondément dans des replis péritonéaux, sous le rebord latéro-caudal du rein qui est renforcé ici par un massif adipeux. Dans un fœtus traité au propionate de testostérone, les gonades se trouvent à mi-chemin entre l'extrémité caudale des reins et la vessie et beaucoup plus près de la ligne médiane. L'emplacement des gonades devient celui d'un mâle. Seule, la présence d'un utérus un peu trapu, dont l'extrémité caudale est recouverte par la vessie et l'absence complète de vésicules séminales (qui, à ce stade chez le fœtus mâle, se présentent sous forme de longs tuyaux contournés), indiquent qu'on a affaire à des fœtus femelles. Les cornes de l'utérus montrent chez eux un parcours anormal en s'éloignant de la ligne médiane dans une direction franchement transversale; elles se recourbent ensuite en dedans et se rapprochent des gonades. Des corps arrondis

se dessinent de chaque côté, à l'extrémité caudale des gonades. L'examen microscopique révèle que ces corps sont des ébauches volumineuses d'épididymes, tout aussi volumineuses qu'elles le sont chez le fœtus mâle à ce stade et qui, chez un fœtus femelle normal, font complètement défaut. L'édification des épididymes dans un embryon femelle est un effet direct et électif du propionate de testostérone résorbé et circulant dans le corps de l'embryon. Le propionate de testostérone ne semble pas pouvoir inhiber l'histogénèse femelle. C'est ainsi qu'à l'examen microscopique, les deux gonades se révèlent comme des ovaires normaux munis de « très beaux cortex ». L'utérus et les cornes ne sont pas visiblement atrophiés quant à la masse de leurs tissus; les trompes sont bien formées. Les effets du déterminisme génétique femelle, loin d'être substitués par des chaînes d'histogénèse mâle, ne semblent même pas avoir été modifiés dans un embryon femelle par l'hormone mâle qui a cependant réussi à stimuler certains tissus. L'orientation des ébauches sexuelles de l'embryon femelle traité au propionate de testostérone reste celle d'une femelle. Au complexe normal des ébauches sexuelles femelles qui, jusqu'au stade de quarante-cinq - cinquante jours, évoluent normalement, sont surajoutés des organes mâles édifiés exclusivement aux dépens de tissus somatiques et à la suite d'une action élective de l'hormone mâle. De gros canaux de Wolff sortent de l'épididyme et longent, dans leurs parties caudales, les rebords latéraux de l'utérus. Ils s'ouvrent dans l'urèthre très volumineux, très long, muni de glandes et de gros corps caverneux.

De toutes ces expériences, il résulte que les hormones génitales conditionnent outre le déterminisme des caractères sexuels secondaires, le développement des conduits génitaux et le sexe de la glande génitale, puisque les in-

jections d'hormones mâle ou femelle à des embryons génétiquement femelles ou mâles, font évoluer les glandes génitales de ceux-ci vers le sexe mâle si on injecte de l'hormone mâle et vers le sexe femelle si c'est l'hormone femelle qui est injectée.

Il n'est donc pas besoin de faire intervenir les trois hormones de Goldschmidt, mais il faut alors expliquer d'où viennent les hormones qui déterminent l'évolution sexuelle des gonocytes. Dans les expériences, on injecte aux embryons de l'hormone mâle ou femelle de constitution bien définie, mais dans la nature, comment les faits se passent-ils ? Les hormones ne peuvent venir des gonocytes, puisque ce sont elles qui dirigent leur évolution sexuelle et après la naissance, on sait qu'elles sont produites par les glandes génitales. Celles-ci sont formées de deux parties : une glande sexuelle présidant à la formation des cellules sexuelles et une glande à sécrétion interne. Pour Ancel, le sexe génétique ou somatique de l'individu détermine dans les conditions normales le sexe génital par l'intermédiaire des glandes à sécrétion interne génitales. « *Ce sexe génétique règle la nature de la sécrétion interne, et on arrive à cette idée que si la constitution chromosomique des gonocytes est sans importance pour leur évolution ultérieure, il n'en est pas de même pour les glandes à sécrétion interne génitales qui sont les seules parties spécifiquement mâles ou femelles de l'appareil génital.* » (Ancel).

CHAPITRE II

HORMONE MALE ET INTERSEXUALITE

Le déterminisme sexuel génétique (sous la forme d'équilibre chromosomique) est différent pour chaque sexe et en même temps double : dominant pour l'un et latent pour l'autre. Le déterminisme dominant implique aux cellules germinales des tropismes électifs envers un tissu somatique spécial. Chaque ébauche gonadique, sauf la droite chez la poule, en contient deux, dont l'un présente le milieu indispensable pour la différenciation de la cellule germinale dans la direction mâle et l'autre dans la direction femelle. Le déterminisme génétique dominant, loin d'être absolu, est cependant suffisant dans le développement normal pour que, dans une gonade à doubles milieux tissulaires, la cellule germinale de chaque sexe effectue les tropismes qui lui sont propres et pour qu'elle contracte dans les ébauches gonadiques des corrélations intimes avec celui des deux tissus qui lui offre les conditions nécessaires pour la réalisation de son déterminisme dominant. Et la cellule germinale, dans les ébauches gonadiques normales, en présence des deux tissus somatiques, l'un caractéristique du sexe mâle et l'autre du sexe femelle, effectue sans faute les corrélations spéciales pour chaque sexe. La cellule germinale, à déterminisme mâle,

se met en relation avec le tissu médullaire situé profondément dans l'ébauche gonadique; la cellule germinale à déterminisme femelle, avec l'épithélium coelomique. Or, à des stades précoces, la grande majorité des cellules séminales est située, dans les deux sexes, entre les cellules de l'épithélium coelomique. La cellule germinale mâle émigre et se déplace dans la profondeur de l'organe, et l'épithélium coelomique est, dès lors, privé d'éléments germinaux; par contre, la cellule germinale femelle garde, dans l'ovaire, son emplacement initial, contracte des corrélations de plus en plus intimes avec l'épithélium coelomique et forme avec lui ces invaginations volumineuses et solides connues sous le nom de cordons de Pflüger.

Les réactions amphi-sexuelles que déploient les ébauches gonadiques et les ébauches des conduits sexuels présentent des différences importantes.

Dans l'ébauche gonadique, le déterminisme génétique mâle s'affirme avec beaucoup de vigueur : les cellules germinales, à déterminisme mâle, dans l'ovaire enduit du mâle féminisé, subissent une crise méiotique et ne subsistent qu'occasionnellement sous la forme d'ovules, dans les couches superficielles des gonades. Or, celles-ci subissent graduellement une remasculinisation. Des facteurs autres que la présence de folliculine, agissent sur la résultante obtenue dans le sexe femelle. Des facteurs additionnels déploient, dans le mâle féminisé, leurs effets et aboutissent à la réaffirmation du déterminisme génétique mâle. Un ovule mâle, même en croissance, sera-t-il jamais pondu? Cette effectivité du déterminisme génétique mâle qui aboutit à la remasculinisation d'un mâle féminisé est fonction de la constitution tissulaire spéciale, que possède une ébauche gonadique. En effet, mâle ou femelle, l'ébauche contient des

cellules germinales bivalentes qui, dans les deux sexes, ne diffèrent que par des prépondérances en gènes mâles ou femelles et un complexe de tissus somatiques qui, dans les deux sexes, est semblable. Les tissus individuels et spéciaux de ce complexe, au nombre de deux travées médullaires et épithélium cœlomique, portent dans chaque sexe des garnitures chromosomiques spéciales, mais possèdent, chacun dans chaque sexe, une structure histologique semblable. Ces tissus somatiques deviennent dans les gonades des deux sexes, deux milieux tissulaires différents qui assurent, dans chaque sexe, aux cellules germinales la réalisation de leurs potentialités bivalentes : leur déterminisme, soit prédominant, soit latent. *Ainsi, l'ébauche gonadique mâle ou femelle, est essentiellement une usine à double orientation et capable de livrer des produits chimiques et gamétiques de nature différente : des hormones mâles et femelles, des spermatozoïdes et des ovules.*

Les réactions que déploient les conduits sexuels vis-à-vis de la folliculine sont de nature très différente. L'ébauche des oviductes est constituée de tissus somatiques devenus univalents et spécifiques, à la suite de la ségrégation embryonnaire. Ces tissus réagissent à la folliculine d'une manière déterminée et propre à leur nature ou leur constitution. *Or, des structures histologiques différenciées fonctionnent de la même manière, soit chez le mâle, soit chez la femelle;* telles une glande salivaire ou l'oviducte. Aussi trouve-t-on, occasionnellement, dans les oviductes des mâles féminisés, des œufs individualisés, ceci dans l'oviducte gauche ou droit. Ainsi la présence de deux œufs a été constatée, à l'âge de 13 mois, dans l'oviducte droit d'un mâle féminisé (éclos le 3 avril 1935, sacrifié le 3 mai 1936, — Dantchakoff), alors que son oviducte gauche était rempli d'un contenu semi-liquide. Les

œufs à droite rappelaient ceux qu'une jeune femelle normale pond occasionnellement en inaugurant sa période de ponte en ce qu'ils ne possèdent pas d'ovules ou de jaunes. Or, à l'état frais, les œufs présentaient une consistance ferme acquise secondairement et distendaient fortement la lumière des oviductes. Ceux-ci, entre les deux œufs et aux deux bouts des conduits, étaient clos. Les œufs pointus et à surface lisse, sans membrane coquillière, avaient 4,5 cm. de longueur sur 3,5 cm. d'épaisseur à l'équateur. La présence de tels calculs albumineux énormes témoigne d'une fonction active, que peut déployer la muqueuse des oviductes réalisés par un mâle féminisé. Les ébauches des conduits sexuels, à potentialités spéciales, sont présentes dans les deux sexes; seul, le stimulus, sous la forme d'une substance chimique déterminée (folliculine), manque dans le sexe mâle, pour qu'un oviducte soit édifié et fonctionne chez lui. *A constitution chromosomique mâle ou femelle, les tissus d'un oviducte fonctionneront, dans les deux sexes, en accord avec la différenciation histologique acquise, et le mâle féminisé se montre capable, théoriquement, de pondre des œufs anovulaires.* (Dantchakoff).

L'expérience montre, d'autre part, qu'un corps chimique, l'hormone mâle, sous la forme de propionate de testostérone, introduite à un stade précoce, maintient chez un embryon femelle toutes les ébauches des conduits mâles. L'embryon femelle, testostérinisé, édifie et possède à 35-45 jours le massif des travées cellulaires du rete testis, une tête d'épididyme, le canal de l'épididyme, sa queue, le canal déférent, les vésicules séminales, les canaux éjaculateurs, la prostate, les glandes de Cooper et l'urèthre mâle avec tous les détails de sa structure; tout ceci à côté des trompes, d'un utérus et de trompes utérines. Le mécanisme responsable de la formation de tous ces organes

mâles dans un embryon femelle testostérinisé est une stimulation, par un corps chimique, d'ébauches pré-existantes chez la femelle normale. Chez le mâle, la stimulation de ces ébauches dépend de son déterminisme génétique mâle spécial, de la constitution spéciale de ses chromosomes sexuels et d'actions histogénétiques, dont le mécanisme, jusqu'à présent, restait inconnu. Effets du propionate de testostérone sur les ébauches des conduits sexuels mâles, ébauches édifiées dans les deux sexes, et effets du déterminisme génétique mâle sur ces mêmes ébauches sont les mêmes dans tous leurs détails.

Parmi les organes ainsi induits chez l'embryon femelle du cobaye, la prostate et plus particulièrement les vésicules séminales occupent une place particulière. Leurs ébauches ne préexistent pas chez la femelle normale. Seule, une potentialité de les émettre pourrait, chez la femelle, appartenir à l'épithélium du sinus urogénital et à la partie du canal du Wolff qui, chez le mâle, devient canal déférent. Chez le mâle, les canaux déférents émettent des vésicules séminales. Chez la femelle testostérinisée, la stimulation exercée par l'hormone mâle sur ces ébauches, les maintient actives. Elles croissent énormément, réalisent toutes les parties des conduits mâles, à côté d'un groupe de glandes accessoires. Les tissus qui, en l'absence de ce corps chimique, auraient disparu chez la femelle, sont induits chez elle, par l'hormone mâle, à former des conduits parfaitement identiques à ceux du mâle. *Les tissus de ces organes induits reçoivent, en outre, la faculté de réaliser de nouvelles structures*, édifiées chez le mâle par ces mêmes tissus à la suite de son déterminisme génétique mâle. Tels sont la prostate et les vésicules séminales. C'est ainsi que les canaux déférents induits chez la femelle testostérinisée, au devant de leur embouchure

dans le sinus urogénital, émettent de chaque côté des vésicules séminales. Celles-ci ne sont cependant pas aussi apparentes dans un embryon femelle testostérinisé que dans le mâle normal.

On peut donc conclure que la faculté de différencier une structure appartient à un substrat cellulaire, en vertu de sa constitution cytoplasmique qu'il reçoit à un moment très précoce de l'ontogenèse et les embryons normaux mâles ou femelles, édifient, indépendamment de leurs déterminismes sexuels spéciaux, des doubles ébauches de conduits sexuels. Or, un stimulus spécifique est nécessaire pour que ces ébauches réalisent un développement progressif. Ce stimulus manque dans une femelle normale. L'hormone mâle stimule le groupe des ébauches sexuelles inactives dans le sexe femelle d'une manière si semblable aux effets du déterminisme génétique mâle; qu'une telle ébauche reçoit, chez la femelle, non seulement la faculté de se développer elle-même conformément à sa constitution cytoplasmique, mais qu'à son tour, elle édifie de nouveaux organes.

Après avoir étudié l'action des hormones sexuelles sur le sexe opposé, nous pouvons maintenant expliquer l'intersexualité de deux manières. Il n'est question ici que d'intersexualité d'origine hormonale, bien entendu.

1° Ou bien l'intersexualité est déterminée par la sécrétion simultanée dans le même organisme de deux hormones mâle et femelle;

2° Ou bien cette intersexualité est due à la sécrétion d'hormones intermédiaires qui activeraient, dans le même organisme les ébauches sexuelles mâles et femelles.

A) Sécrétion simultanée de deux hormones mâle et femelle

La présence dans le même organisme d'hormones mâle et femelle détermine l'intersexualité, à condition que l'hormone hétérologue s'y trouve en quantité plus importante que normalement. Le fait est certain et prouvé par ce qui se passe chez les « free-Martin ». Il s'agit de veaux qui présentent certaines anomalies sexuelles qu'ils ont acquises de la façon suivante. Dans le cas de jumeaux de sexe différent, placés dans la même corne utérine de la vache, il arrive quelquefois que des anastomoses vasculaires s'établissent entre les chorions réciproques (Keller - Tandler - Lillie). Dans un tel cas, il devient possible que des produits chimiques spéciaux, s'ils sont élaborés dans l'un des embryons, pénètrent dans l'embryon du sexe opposé et évoquent ici des réactions hétérologues. En effet, des deux veaux jumeaux de sexe différent, l'embryon femelle subit, dans un cas pareil, des déviations de ses ébauches sexuelles. Elles consistent en une édification d'organes propres au sexe mâle. L'hormone mâle adulte évoque ici dans un embryon femelle une histo-genèse propre au sexe mâle.

Mais la présence simultanée d'hormones mâle et femelle dans un même organisme n'implique pas forcément que ces hormones soient sécrétées simultanément. Dans l'exemple des free-martin, les deux hormones sont sécrétées séparément et ne sont réunies que grâce à une anastomose vasculaire, dans l'organisme femelle. Ce que nous avons vu dans le chapitre précédent tend à prouver, au contraire, que dans un organisme génétiquement mâle ou femelle, la sécrétion d'une hormone génitale hétérologue n'est obtenue que si on a d'abord fait cesser l'action inhibitrice de l'hormone homologue. C'est ainsi que dans

un embryon de poulet génétiquement femelle, la gonade gauche est développée conformément au sexe génétique et se développe de manière à former un ovaire parfait dans les conditions normales. La gonade droite a une potentialité testiculaire, mais qui n'aboutira à l'édification de tissus gonadiques mâles que si le cortex de la gonade gauche est détruit ou au moins fortement atrophié. Il semble donc que la sécrétion de deux hormones génitales mâle et femelle par le même organisme, au même moment et à un stade précoce de l'embryogenèse soit assez problématique, puisque l'action de l'hormone hétérologue ne se manifeste qu'après disparition de l'autre.

B) Sécrétion d'une hormone intermédiaire

C'est Wolff, en France, qui a montré l'existence d'une telle hormone intermédiaire. Il s'agissait de trouver une hormone qui, injectée à un animal mâle, le féminise, mais qui masculinise également un animal femelle.

En expérimentant avec l'androstérone sur l'embryon de poulet, Wolff a démontré que ce corps avait de telles propriétés. Voici les résultats de ses expériences. Cet auteur utilise des solutions contenant de 5 à 20 mgr. d'androstérone cristallisée par cc. d'huile. Il en dépose quelques gouttes sur le chorion, entre le troisième et le cinquième jour de l'incubation. Les embryons sont extraits vivants entre le quinzième jour et le terme de l'incubation.

Une dose d'androstérone synthétique supérieure à 0,35 mgr. transforme à coup sûr les femelles en intersexués, car sur cinquante embryons auxquels on injecte une dose d'androstérone de 0 mgr. 35 à 1 mgr. et qui évoluent au delà du quinzième jour, 8 sont mâles, 42 sont intersexués. Wolff classe ces 42 intersexués en quatre

groupes et, du 1^{er} groupe au 4^e, on observe tous les intermédiaires entre les femelles et les mâles. Il y a donc une disproportion considérable entre le nombre des mâles et celui des intersexués. Voici les deux expériences de l'auteur qu'il a décomposées pour rendre les résultats plus apparents.

Expérience I :

Dose : 0,025 à 0,27 mgr. par embryon. Vingt-sept embryons évoluent au delà du quinzième jour : 13 femelles normales, 12 mâles, 2 intersexués.

a) Dose : 0,025 à 0,18 mgr. 13 embryons : 9 femelles, 4 mâles.

b) Dose : 0,25 à 0,27 mgr. 14 embryons : 8 mâles, 4 femelles, 2 intersexués.

Expérience II :

Dose : 0,35 à 1 mgr. Cinquante embryons évoluent au delà du 15^e jour : 8 mâles, 42 intersexués.

a) Dose : 0,35 à 0,39 mgr. 12 embryons : 5 mâles, 7 intersexués, 0 femelle.

b) Dose : 0,5 à 1 mgr. 38 embryons : 3 mâles, 35 intersexués, 0 femelle.

Quelles conclusions peut-on tirer de ces chiffres ? Plus la dose d'androstérone est forte :

- a) Plus la proportion des femelles diminue;
- b) Plus la proportion des mâles diminue;
- c) Plus la proportion des intersexués augmente.

Examinons maintenant les caractères distinctifs des quatre groupes d'intersexués.

1^{er} Groupe :

Canaux : le segment distal de l'oviducte gauche est en régression; le canal de Müller droit est plus long que celui d'une femelle normale.

Gonades :

— à gauche : aspect et structure d'un ovaire;

— à droite : plus développée que celle d'une femelle normale, tissu lacunaire à la périphérie, tissu compact vers le hile dans lequel des traînées de gonocytes ont tendance à s'organiser en cordons testiculaires.

2^e Groupe :

Canaux :

— oviducte gauche réduit à sa trompe;

— canal de Müller droit réduit, régression complète du segment distal (chez une femelle normale, l'atrophie porte sur le segment proximal).

Gonades :

— gauche : aspect d'un ovaire, histologiquement ovotestis;

— droite : structure de petit testicule.

3^e Groupe :

Canaux :

— de Müller en régression, il n'en reste que des rudiments de trompe.

Gonade :

— gauche : ovotestis.

— droite : testicule.

4^e Groupe :

Canaux :

— rudiments insignifiants.

Gonades :

— gauche : testicule hypertrophié plus un mince cortex ovarien;

— droite : testicule hypertrophié.

« Si l'on suppose que tous les intersexués sont des femelles transformées, il est impossible d'expliquer comment des doses faibles même liminales peuvent donner en même temps un degré très faible et un degré très fort de l'intersexualité, alors que des doses plus considérables donnent tous les intermédiaires entre les termes. Tout s'explique, au contraire, si l'on songe que le type IV d'intersexualité décrit plus haut correspond au type le plus faible de l'intersexualité des mâles, si on admet que la plupart des intersexués de ce type IV sont des mâles transformés. » (Wolff).

On peut donc dire que les fortes doses injectées transforment tous les embryons en intersexués, que ceux des groupes III et IV sont des embryons génétiquement mâles, tandis que ceux des groupes I et II sont des embryons génétiquement femelles.

Ainsi, chez le poulet, l'androstérone est une hormone intermédiaire et si, chez cet animal, cette hormone était seule sécrétée, l'intersexualité se réaliserait.

On ne peut conclure avec certitude qu'une hormone telle que l'androstérone existe normalement dans certains états d'intersexualité, mais ce que l'on sait de la parenté chimique des hormones sexuelles laisse supposer que des

actions très peu considérables sont nécessaires à transformer les hormones sexuelles proprement dites et à donner une série de corps intermédiaires du type de l'androstérone.

« L'intersexualité apparaît ainsi comme déterminée par une déviation temporaire ou définitive de la sécrétion interne génitale spécifique du sexe génétique. Cette déviation est sous la dépendance du sexe génétique dont la parfaite réalisation peut n'être pas assurée dans certaines conditions comme Goldschmidt l'a montré par de nombreuses expériences de croisement entre différentes races de lépidoptères. Le sexe génétique intermédiaire réalisé par ces croisements se traduirait par la sécrétion d'une hormone intermédiaire.

« *La présence de l'hormone intermédiaire n'est indispensable pour produire l'intersexualité que pendant la période embryonnaire où se réalisent les phénomènes morphologiques caractéristiques de l'établissement du sexe génital.* » (Ancel).

CHAPITRE III

ANTAGONISME OU SYNERGIE DES HORMONES SEXUELLES

L'idée d'une hormone sexuelle mâle ou femelle existant dans un organisme, à l'exclusion de celle du sexe opposé, ne peut plus être soutenue. On trouve, en effet, réunis dans un même individu mâle, à côté de la testostérone, des principes œstrogènes qui, injectés à des animaux, manifestent des propriétés antagonistes de celles de l'hormone principale. De même, on peut mettre en évidence chez un individu femelle, à côté de la folliculine, des substances hormonales du type de la testostérone et de l'androstérone.

On sait, par exemple, qu'une élimination en masse de folliculine a lieu chez l'étalon. « Les deux testicules de l'étalon renferment plus du triple de folliculine que le placenta de femme ou de jument. » (Laroche). Zondek fait remarquer que si les recherches sur la folliculine avaient suivi une autre voie et si on les avait faites d'abord sur le cheval, on aurait trouvé de la folliculine en si grande quantité dans l'urine et les testicules du mâle et en si petite quantité chez la femelle, qu'on aurait pris l'hormone sexuelle femelle pour l'hormone sexuelle mâle ! Cependant, dans la grande majorité des cas, le développement morphologique et génital est normal.

Les deux groupes d'hormones ont, du reste, plus d'un point commun. D'abord, leur formule chimique est très voisine. La mutation chimique d'une substance sexuelle, d'un groupe dans l'autre, est possible; Schœller et ses collaborateurs, Riegel et Dannenberg, ont réalisé *in vitro* une telle transformation. Butenandt suppose qu'*in vivo*, l'ovaire peut présider à cette mutation, car certains constituants du groupe de l'androstérone, sans action œstrogène sur la femelle castrée, exercent un effet vaginal caractéristique chez l'animal impubère possédant ses ovaires. Leur origine chimique semble aussi être identique. La parenté des formules de la cholestérine et des hormones sexuelles fait penser que ces dernières dérivent de ce corps et, en effet, Ruzicka et ses collaborateurs, pour réaliser la synthèse de l'androstérone ont emprunté la méthode suivante : « Hydrogénation du cholestérol en dihydro-cholestérol, épimérisation de ce dernier (pour cela, ou l'oxyde d'abord en cholestanone que l'on réduit ensuite en épi-dihydro-cholestérol), éthérification de l'épi-dihydro-cholestérol, suivie d'une oxydation chromique. Le produit d'oxydation est débarrassé de la fraction acide par traitement aux alcalis et traité par la semi-carbazide. Les semicarbazones obtenues sont recristallisées, puis saponifiées. La recristallisation des oxy-cétones ainsi obtenues fournit dans la fraction la moins soluble l'androstérone. » (Girard, cité par Laroche).

D'autre part, certains composés à effet masculinisant chez le mâle castré, peuvent provoquer chez la femelle castrée une action œstrogène décelable par le test vaginal. Ces substances présentent donc une fonction bisexuelle; elles sont ambosexuelles (Champy): androstène-diol, méthylandrostène-diol, androstérone.

Quelle est, dans un organisme mâle, l'origine de ces corps œstrogènes ? Il est vraisemblable qu'une petite partie d'entre eux provient de l'alimentation, car de nombreux dosages de folliculine ont montré que cette hormone « spécifique » est très répandue dans la nature. C'est ainsi que le lait peut posséder un pouvoir œstrogène assez élevé : 30 à 50 U.S. par litre (Brouha et Simonnet, Wadehn). Le beurre exerce parfois une action œstrogène, les œufs de poule, de poisson se sont montrés actifs (Fellner) ; un œuf de poule apporterait 10 à 20 U.S. (Glimm et Wadehn). Trente œufs de poule ou 250 gr. d'œufs de poissons contiennent plus de principe œstrogène qu'un placenta ! Eng a cherché quelle était la quantité de folliculine apportée par une alimentation mixte. Les chiffres qu'il obtient varient entre 20 et 300 U.S. par jour. Il admet un maximum de 400 U.S., mais qui sont éliminées en grande partie par les fèces, n'ayant pas vraisemblablement pénétré dans l'économie.

De nombreux auteurs pensent que ces corps œstrogènes ont une *origine testiculaire*, puisqu'à partir du testicule il est possible de préparer des extraits œstrogènes, mais ils ne précisent pas à partir de quelles cellules ils se forment.

D'autres auteurs pensent que les hormones circulantes ne sont peut-être que des *formes dégradées des hormones sécrétées* ; il existerait des formes actives de sécrétion, des formes circulantes d'activité réduite, des formes d'élimination plus ou moins inactives. On pourrait penser que chez la femelle, l'hormone mâle éliminée serait un résidu de la formation de la folliculine, tandis que chez le mâle, la folliculine serait un sous-produit ou un témoin de la formation d'hormone masculine. C'est l'opinion de

Zondek et c'est aussi celle de Marañon : « Il est, en effet, possible qu'elles (les hormones hétérosexuelles) aient une action hormonale, mais, même en l'admettant, il n'est pas sûr qu'elles soient des hormones efficaces dans l'organisme où elles se trouvent, mais, au contraire, des hormones qui semblent en excédent dans le sang et que l'on élimine dans l'urine parce qu'elles ne servent justement à rien »

On ne peut donc conclure à aucune certitude touchant le siège de la sécrétion de ces hormones hétérologues. Quoi qu'il en soit, Courier, Cohen-Solal, Gley et Delor ont constaté une action empêchante exercée par la testostérone sur une croissance provoquée par la folliculine et un empêchement par la folliculine d'une action de croissance due à la testostérone.

Expérience de Courier - Cohen-Solal

1° En étudiant, par la méthode des frottis, l'action de la di-hydro-folliculine sur l'épithélium vaginal de la rate castrée, les auteurs ont obtenu 100 % de frottis « positifs » en injectant à chaque animal 0,02 mgr. de principe cristallisé dissous dans 1 cc. d'huile.

2° Ils ont prouvé par ailleurs que des doses d'acétate de testostérone variant de 5 mgr. injectés en un jour à 30 mgr. injectés en sept jours, ne possèdent aucun pouvoir œstrogène chez la rate castrée.

3° Ils injectent simultanément aux rates castrées la folliculine et la testostérone (la solution la plus concentrée renfermait 20 mgr. par cc.).

Nombre de rats	Folliculine (mgr.)	Testostérone (mgr.)	Frottis
20	0,02	0,	19 + (et un subpositif)
12	0,02	0,500	6 +
6	0,02	1,	2 +
10	0,02	5,	2 +
18	0,02	10,	3 +
8	0,02	20,	0 +

L'acétate de testostérone est donc capable de s'opposer à l'action de la di-hydro-folliculine sur l'épithélium vaginal de la rate castrée.

Expérience de Gley-Delor

Certains esters de la testostérone provoquent la croissance de la crête du chapon; la folliculine, comme l'a montré Caridroit, ne provoque pas ce phénomène, mais peut-elle empêcher l'action du propionate de testostérone ?

Les auteurs prennent un coq Leghorn âgé de 5 ans et castré depuis quatre ans et demi.

1° Injections sous-cutanées à plusieurs reprises de propionate de testostérone (dose quotidienne 100 mgr. la première fois, 200 mgr. la seconde). Entre les deux essais, on supprime toute injection pour que la crête revienne à son état de régression primitive.

2° Injection simultanée et quotidienne de propionate de testostérone (200 mgr.) et de 1 mgr. de benzoate de di-hydro-folliculine.

Millimètres d'augmentation de la crête

Jours.	Propionate de testostérone		Propionate de testostérone + benzoate de di-hydro folliculine.	
	100 mgr.	200 mgr.	200 mgr.	1 mgr.
1 ^{er} Jour	0 mm. 5	0 mm. 5	0 mm.	2
2 ^e »	1 mm.	2 mm.	0 mm.	4
3 ^e »	3 mm.	7 mm.	1 mm.	
4 ^e »	5 mm.	9 mm.	2 mm.	
5 ^e »	8 mm.	13 mm.	7 mm.	
6 ^e »	11 mm.	16 mm.	7 mm.	
7 ^e »	13 mm.	19 mm.	7 mm.	
8 ^e »	15 mm.	22 mm.	7 mm.	
9 ^e »	18 mm.	23 mm.	9 mm.	

Ces expériences montrent de façon convaincante l'antagonisme existant entre l'acétate de testostérone et la folliculine, d'une part, et entre le propionate de testostérone et le benzoate de di-hydro-folliculine, d'autre part. Mais peut-on conclure que ce qui se passe dans l'expérience se passe aussi chez l'homme ? A notre avis, ce n'est pas possible et pour plusieurs raisons. Dans l'expérience, l'apport d'hormone hétérologue est brutal et ajoute à l'organisme quelque chose qui ne s'y trouve pas normalement. Chez l'homme, on n'observe rien de semblable. Il existe ici, dans les conditions normales, un mélange de substances androgènes et œstrogènes — le fait est incontestable —, et du bon équilibre de ce mélange résulte un développement harmonieux de l'organisme. L'expérimentateur, comme l'a si bien écrit le Professeur Mauriac, « choisit le rouage qui lui plaît pour le démonter, le décomposer, reconnaître sa structure particulière, l'agencement avec les organes voisins; choisit son champ d'expérience et le limite, suivant ses goûts et ses possibilités. Le clinicien doit accepter le problème dans son ensemble, dans toute sa complexité, dans toute son urgence. » D'autre part, les substances qu'on injecte à l'animal sont des

produits cristallisés dont on connaît exactement la formule chimique et les propriétés physiques. A notre avis, il est téméraire, ou au moins prématuré, en parlant d'un de ces corps, de le dénommer hormone mâle ou hormone femelle. De telles expressions semblent consacrer l'idée d'une hormone sexuelle absolument spécifique, d'une part et, d'autre part, la similitude des produits injectés avec les substances normalement en circulation dans le sang. Tout ce que l'on sait aujourd'hui des sécrétions internes génitales n'autorise pas à être aussi catégorique. Il suffit de consulter l'historique des travaux qui ont abouti à la découverte de la testostérone pour s'apercevoir qu'en réalité, cette testostérone n'aura peut-être qu'une existence aussi fugace que celle de l'androstérone ou de la di-hydro-androstérone qui furent prises en 1931 et un peu plus tard pour les véritables hormones mâles? Tous ces corps existent, mais était-ce une raison de détrôner l'androstérone au profit de la déhydro-androstérone parce que cette dernière avait une activité « crête de coq » triple de celle de l'androstérone, quitte à descendre de son piédestal la déhydro-androstérone en 1935 pour sacrer définitivement la testostérone? Une telle manière de voir nous semble artificielle et ne peut se justifier que par le besoin de classer toute une série de corps dont la liste s'allongeait, mais il est bien prétentieux de vouloir clore définitivement cette liste par la testostérone. Nous le répétons : nous croyons dangereux, en qualifiant les hormones sexuelles, de parler d'hormone mâle ou femelle. En réalité, il n'y a ni une hormone mâle, ni une hormone femelle, mais bien des substances androgènes et œstrogènes voisines les unes des autres, et vouloir assurer à une de ces substances une place prépondérante est un non sens.

Lorsqu'on étudie les hormones génitales, on s'aperçoit que leur sécrétion, leur équilibre, leur action dépendent

d'une foule de facteurs précisément parce que les glandes génitales n'échappent pas à la règle des régulations hormonales, et il n'est qu'à lire l'article du Professeur Roussy sur les régulations neuro-hormonales et hormono-neurales pour mesurer toute la complexité du problème. « Si l'on se rappelle que les glandes endocrines agissent les unes sur les autres par un processus de régulation interglandulaire et que les centres neuro-végétatifs s'influencent réciproquement par une régulation intercentrale, le nombre des mécanismes régulateurs qui interviennent dans le fonctionnement du système neuro-endocrinien, devient considérable. Et l'on sait, par ailleurs, que les régulations sont à la fois du type « excitateur » et du type « inhibiteur », que l'appareil neuro-végétatif se compose de deux systèmes opposés (l'orthosympathique et le parasympathique) et qu'il existe de multiples corrélations entre le système nerveux de la vie de relation et le système neuro-végétatif. L'immense complexité des inter-relations neuro-glandulaires apparaît ainsi évidente. » C'est sans doute à cause de ces régulations que la thérapeutique hormonale est aveugle ou qu'elle dépasse toujours le but qu'on lui a fixé. Stimuler une glande à l'exclusion d'une autre semble, en effet, très aléatoire, et il est vraisemblable que lorsqu'on exerce une action stimulante sur une sécrétion endocrine, tout l'appareil endocrinien en ressent le contre-coup. On voit combien il est difficile dans un organisme normal de parler d'antagonisme ou de synergie des hormones sexuelles, puis que ces deux hormones ne sont pas seules en cause, surtout au point de vue du maintien ou de la régression ou de l'exagération des caractères sexuels secondaires. Marañon distingue, parmi les glandes endocrines, des glandes masculinisantes et féminisantes. « La sexualité féminine sera conditionnée, non seulement par l'incrétion de l'ovaire (principalement par la folliculine qui est l'hormone essentiel-

lement féminine), mais aussi par une constellation endocrine qui agit dans le même sens que l'ovaire. Et la sexualité masculine sera, à son tour, conditionnée et protégée, non seulement par l'incrétion du testicule, mais aussi par une constellation des hormones qui agissent dans le sens virilisant. Et il peut arriver que ces hormones « extra-gonadales » soient capables de produire des états d'intersexualité, la gonade demeurant normale. »

Le type de glande masculinisante est l'écorce surrénale. Elle a une action hypervirilisante chez l'homme et chez la femme le syndrome d'hyperépiphrie fait apparaître des caractères sexuels secondaires virils, quoique l'ovaire soit souvent normal.

Le type de glande féminisante est la thyroïde. « La forme gracile, délicate, vive, qui a, dans presque toutes les époques de l'histoire, constitué le prototype de l'attrait féminin, est la forme hyperthyroïdienne, et une grande partie de traits caractérogiques et psychiques de la féminité, tels que l'émotivité facile, la passion rapide, la fine sensibilité, ont un indubitable accent thyroïdien. » Chez l'hyperthyroïdien, les caractères sexuels et le tempérament ont une tendance féminoïde constante; on observe souvent chez lui de la gynécomastie.

L'hypophyse joue un double rôle; elle protège à la fois les caractères masculins et féminins. Un adénome des cellules basophiles fait apparaître le syndrome de Cushing dans lequel on observe une hypervirilisation de l'homme et une virilisation de la femme. Un adénome chromophile fait apparaître chez l'homme un syndrome adiposogénital où la tendance féminoïde des caractères sexuels secondaires est très accentuée.

Dans tout organisme humain normal il y a donc un mélange d'hormones sexuelles gonadales et extra gonadales, et il semble qu'il n'y ait pas antagonisme entre ces hormones chez un individu normal bien entendu.

Certains ont voulu voir, dans le fait qu'une greffe ovarienne ne prend que chez le mâle privé au moins d'un testicule et ne détermine d'hypertrophie mammaire chez le cobaye mâle, que si celui-ci est castré, une preuve de l'antagonisme des hormones gonadales. D'autres, parce que les hormones mâles favorisent l'action de la folliculine sur l'utérus de la femelle ovariectomisée, ont pensé, au contraire, que la synergie l'emportait sur l'antagonisme. « S'il existe une interaction entre les deux hormones, il est peu vraisemblable qu'elle soit directe, la structure des hormones sexuelles n'étant pas en faveur d'une neutralisation chimique. Une synergie ne pourrait être comprise que par la transformation d'une hormone dans l'autre qui se produirait soit dans le sang, soit dans certains tissus, par exemple dans les glandes sexuelles. Il est plus vraisemblable que le phénomène est périphérique; il peut se réaliser dans les glandes sécrétrices ou au niveau des formations réceptrices. » (Simonnet). Champy, défenseur de l'ambosexualité des hormones génitales, se range à cette opinion. « L'existence de caractères équivalents ou inéquivalents d'un sexe à l'autre, résulte du degré variable de la sensibilité de chaque caractère. Sur un phénomène de croissance donné, l'hormone a une action d'abord faible, puis rapidement croissante, puis maximale. *La sensibilité d'un caractère dépend de la quantité d'hormone avec laquelle il atteint l'état maximal.* Cette sensibilité est une propriété locale du caractère considéré, ce sont ses variations qui font que certains caractères sont ambosexuels et équisexuels, l'effet maximal étant atteint même pour la plus petite quantité d'hormones du sexe

qui en possède le moins, tandis que d'autres caractères sont inéquivalents, l'effet maximal n'étant atteint que pour le sexe qui fabrique la plus grande quantité d'hormone active. » Chaque caractère a donc un seuil d'excitation particulier. Il en résulte que certains caractères à seuil peu élevé peuvent être touchés, sans que d'autres caractères le soient. C'est ainsi que la sensibilité de l'ergot des poules peut disparaître sans que celle du plumage varie. Champy conclut que dans l'intersexe humain, des mutations de ce genre jouent un rôle essentiel.

Le même auteur conclut que l'équilibre hormonal sexuel n'est pas sans importance. Ayant observé chez un homme un cas d'artérite et ayant dosé les hormones sexuelles de cet homme, il s'aperçut de l'absence de folliculine. L'injection de cette hormone se montra curative. Cette action fut confirmée par un autre cas du même genre. Il s'agissait d'un homme de 50 ans, atteint d'artérite des deux membres inférieurs. Au début du traitement, le malade était complètement immobilisé, pouls imperceptible, membres refroidis avec quelques phlyctènes, et un chirurgien conseillait l'amputation immédiate. On lui injecta de telles doses de folliculine « que cet homme, qui avait une belle voix de baryton, subit une mue de la voie et prit une voix de fausset. » La guérison fut obtenue en quelques jours, et le malade resta guéri en continuant un traitement léger. Les crampes reprennent s'il l'interrompt plus d'une quinzaine de jours. Il n'est pas interdit de penser que l'inverse est vrai et que la déficience d'hormones mâles chez la femme crée aussi des accidents.

DEUXIEME PARTIE

CHAPITRE PREMIER

TRAITEMENT DES MASTOPATHIES PAR L'HORMONE MALE (Acétate ou Propionate de Testostérone)

Il est difficile, à l'heure actuelle, de montrer sur quelles bases est assis le traitement des mastopathies par l'hormone mâle. En dehors des cas où celles-ci font partie du cortège de symptômes qui accompagnent l'hyperfolliculisme et où il est logique d'essayer de neutraliser l'excès de folliculine, il reste à expliquer pourquoi des adénomes, des kystes, voire même, au dire de quelques-uns, des tumeurs malignes du sein, ont été influencés favorablement par des injections d'hormone mâle. Si l'on pouvait établir nettement des relations entre la présence d'un kyste du sein par exemple et l'hyper-folliculinémie, on remplacerait, du même coup, une médication heureuse par une thérapeutique étiologique. Malheureusement nous n'avons pas trouvé d'études faites dans ce sens, et nos recherches personnelles ne nous permettent pas d'apporter ici une opinion ferme. Desmarest et Capitain ont dosé la folliculine dans le liquide de quelques kystes ponctionnés par

eux. Dans tous les cas, ils y ont trouvé des doses importantes de cette hormone. Par ailleurs, certains auteurs ont fait jouer à l'hyperfolliculinisme un rôle dans la pathogénie des fibromes utérins. La folliculine en excès hypertrophierait la muqueuse utérine et augmenterait le volume du corps utérin. Cette congestion, parfois transitoire si elle a été traitée, peut devenir permanente et constituer alors l'amorce d'un fibrome utérin. Peut-on conclure de l'utérus à la glande mammaire, en admettant même comme certaine, ce qui est à prouver, la théorie que nous venons d'énoncer ? Evidemment non. Nous ne pouvons que constater la fréquence des formations kystiques ou adénomateuses chez des malades qui se plaignent, en outre, de poussées douloureuses pré-menstruelles au niveau des seins, poussées qui, elles, semblent nettement liées à de l'hyperfolliculinisme.

En l'absence de données solides tant cliniques qu'expérimentales, nous donnerons maintenant nos observations, nous confronterons nos résultats avec ceux de quelques auteurs, et nous essaierons de tirer des conclusions et une technique de la médication hormonale dans les mastopathies.

OBSERVATION I (Inédite)

Dûe à l'obligeance de M. le Professeur Jeanneney

Mastopathie. Mammite chronique.

Poussées congestives douloureuses pré-menstruelles.

Testostérone. Guérison.

M^{me} G., 34 ans. Réglée à 12 ans. Règles régulières. Pertes blanches. Une grossesse. A nourri. La malade consulte en juin 1938 pour une grosseur du sein gauche dont elle a constaté la présence il y a un an. Au moment des règles et surtout dans les quelques jours qui les précèdent, la malade voit

ses seins augmenter de volume et se tendre douloureusement. A l'examen, on découvre des placards de mammites chroniques du volume d'une noix et d'une amande dans le sein gauche et la malade accuse des poussées congestives prémenstruelles dans les deux seins.

Un traitement par le propionate de testostérone est institué. La malade reçoit 2 séries de 5 injections de propionate à raison de 10 mgr. de produit actif par injection. On commence chaque série dix jours avant l'apparition présumée de la poussée congestive, à raison d'une piqûre tous les deux jours.

Dès la première série, les poussées congestives disparaissent, les noyaux de mammites ne sont guère modifiés. Après la seconde série, on n'observe pas de poussées congestives, et les noyaux de mammites ont nettement diminué de nombre et de volume.

La malade, revue en novembre 1938, est très améliorée. Elle n'a pas souffert depuis la 2^e série, et il ne reste plus qu'un petit noyau de mammites chroniques dans le sein gauche, bien que le traitement ait été suspendu depuis le milieu du mois d'août.

OBSERVATION II (Inédite)

Due à l'obligeance de M. le Professeur Jeanneney

Adénome du sein. Testostérone. Echec.

M^{me} C. M., 45 ans, a eu deux grossesses, a nourri au sein ses deux enfants. Réglée à 14 ans, règles régulières, mais très abondantes, douloureuses. La malade consulte le 26 avril 1938 pour une grosseur au sein gauche apparue il y a environ six mois. Elle éprouve une gêne dans le bras gauche lorsqu'elle se livre à un travail un peu fatigant. N'a jamais présenté d'écoulement par le mamelon.

A l'examen, on note une légère voussure située à 3 centimètres environ au-dessus du mamelon gauche. La palpation montre un nodule gros comme un œuf de pigeon, à contours nets, sans adhérences. On note dans l'aisselle gauche un petit ganglion dur, mobile, un peu douloureux.

La malade est soumise à un traitement par le propionate de testostérone. Elle reçoit une première série de 10 injections de ce produit, 10 mgr. de produit actif, à chaque piqûre faite tous les deux jours. Un mois de repos. Nouvelle série. La malade, revue le 20 novembre 1938, déclare n'avoir eu aucune amélioration, sinon du côté des douleurs et de la gêne qu'elle éprouvait au début. Ces symptômes sont actuellement très atténués. Par contre, le nodule adénomateux non seulement n'a pas régressé, mais nous a semblé avoir très légèrement augmenté de volume. Pas d'adhérences. Pas de changement de l'adénopathie axillaire. On conseille l'ablation de cette lésion suspecte.

OBSERVATION III (Inédite)

Due à l'obligeance de M. le Professeur Jeanneney

Adénomatose. Mastite. Testostérone. Guérison.

M^{lle} D., 49 ans. Régée à 14 ans. Règles normales et régulières. Ménopause en cours. Consulte le 18 mai 1935, sur les conseils du Professeur Sigalas, pour mastopathie. Il s'agit d'adénomatose multiple et de placards de mastite siégeant dans les deux seins. C'est une malade très nerveuse que la crainte du cancer empêche de dormir et de manger. Quelques signes frustes de maladie de Basedow. Après avoir soigné son système nerveux, un traitement par le propionate de testostérone est institué. La malade fait une série d'injections, 5 mgr. de produit actif à chaque piqûre, une piqûre tous les quinze jours.

La malade écrit au Professeur Jeanneney qu'elle se trouve très bien comme état général; elle se croit aussi améliorée au point de vue local. Elle continue son traitement.

En juillet 1937, après 9 piqûres, les lésions ont disparu presque complètement, mais un léger œdème de la face est survenu avec sensation de sécheresse de la face.

Nous avons revu la malade en novembre 1938 après qu'elle eût cessé son traitement depuis plus d'un an. Le sein droit qui était littéralement bourré de noyaux et douloureux, ne présente plus à la palpation que quelques placards de mammites insignifiants et indolores, l'état général est très amélioré. Ce cas peut être considéré comme un succès complet.

OBSERVATION IV (Inédite)

Due à l'obligeance de M. le Professeur Jeanneney

Congestion mammaire douloureuse pré-menstruelle.

Testostérone. Echec.

M^{lle} O., 33 ans. Régée à 12 ans, règles abondantes, longues et très douloureuses. Consulte le 23 novembre pour « grossissements dans les seins ». De plus, quelques jours avant les règles, les seins sont très augmentés de volume, durs et douloureux. Traitée par le propionate de testostérone, deux séries de 5 piqûres, soit en tout 50 mgr. de produit actif, n'ont donné aucun résultat.

OBSERVATION V (Inédite)

Dûe à l'obligeance de M. le Professeur Jeanneney

Mastite diffuse. Testostérone. Grosse amélioration.

M^{me} D., 32 ans. Régée à 11 ans, règles régulières, durent 7 jours, douloureuses; 3 grossesses à terme, n'a nourri aucun enfant; 3 fausses couches spontanées. Consulte le 22 septembre 1937. Depuis un an, elle éprouve une gêne au niveau

du bord externe du sein droit. Ce sein a augmenté sensiblement de volume en quinze jours.

A l'examen, on note des signes de mastite diffuse subaiguë, un ganglion axillaire; circulation veineuse collatérale marquée.

La malade se fait faire deux séries de propionate de testostérone, soit dix injections dosées à 5 mgr. de produit actif.

Revue le 12 novembre 1937, la malade va très bien, ses seins sont revenus à leur volume normal; seul persiste un petit nodule au bord externe du sein droit.

OBSERVATION VI (Inédite)

Due à l'obligeance de M. le Professeur Jeanneney

Congestion mammaire douloureuse. Testostérone.

M^{me} A., 35 ans. Réglée à 14 ans, règles normales, régulières. Pas de grossesse. Consulte en décembre 1937 pour douleurs dans les deux seins et gonflement mammaire. Traitée par le propionate de testostérone, elle a reçu 10 mgr. de produit actif en décembre, 35 mgr. en janvier, 40 mgr. en février. Les douleurs ont complètement disparu, gonflement mammaire très amoindri. Les noyaux adénomateux constatés à l'examen ont nettement régressé sans avoir complètement disparu.

OBSERVATION VII (Inédite)

Due à l'obligeance du Docteur Hirtz.

Mastodynie. Testostérone. Guérison.

M^{me} de C., 45 ans, mastodynie. Puberté à 11 ans; jusqu'à son mariage (30 ans), règles très abondantes, extrêmement douloureuses le premier jour et très fréquentes (cycle de 22 jours).

Six mois après son mariage, salpyngo-ovarite double pour laquelle on aurait fait l'ablation des ovaires et des trompes. Cependant, pendant 10 ans, présente tous les mois, pendant 10 jours, des pertes de sang très abondantes dont l'apparition est précédée pendant 24 heures de douleurs hypogastriques atroces. Ces hémorragies, de type menstruel, contiennent de nombreux caillots. A 40 ans, arrêt de ces hémorragies. A 44 ans, ablation de 2 tumeurs bénignes des seins : adénomes. Un an plus tard, la malade se plaint de tiraillements dans toute l'étendue des seins qui paraissent légèrement tendus, mais dont la palpation ne montre aucune formation adénomateuse.

On fait 6 injections de propionate de testostérone à 5 mgr. (une tous les 2 jours). Les douleurs mammaires diminuent rapidement et à la fin de la série, la malade ne souffre plus du tout. Les seins ont repris un volume normal et ne sont plus tendus. Quinze jours plus tard, on refait une nouvelle série de 8 injections semblables, et depuis six mois la malade n'a plus accusé aucun trouble, ni aucune douleur.

OBSERVATION VIII (Inédite)

Dûe à l'obligeance du Docteur Hirtz.

Mastopathie. Testostérone. Guérison.

M^{me} C., 30 ans, mastopathie. Puberté à 13 ans, cycle de 26 à 28 jours, règles indolores durant 4 à 5 jours; d'abord ménorragiques pendant les premiers mois, puis normales.

Les règles ont conservé ce type jusqu'à l'âge de 27 ans où la malade s'est mariée. Au bout de quelques mois, le cycle se raccourcit (21 à 25 jours). La malade souffre régulièrement pendant une heure avant l'apparition du sang, douleurs au bas-ventre, et la quantité du flux diminue de plus en plus. Au bout d'un an, la durée des règles est de 18 à 24 heures et le flux est composé d'un sang noirâtre, sans caillot, qui tache à peine deux linges.

A noter que la libido de cette femme est peu développée, mais que, d'autre part, elle ne présente pas de troubles de carence spermatique. Malgré son désir, elle est stérile.

En outre, elle présente une hypéresthésie mammaire permanente qui s'accroît pendant la semaine précédant les règles et s'accompagne alors d'un gonflement important des seins qui sont tendus et douloureux au moindre contact.

A l'examen, les seins sont un peu volumineux, mais la palpation ne permet d'y déceler aucune formation anormale. A noter une hypersympathicotomie très nette avec inversion du réflexe oculo-cardiaque sans troubles d'hyperthyroïdie : thyroïde normale cliniquement, M.B. : — 8 %.

On prescrit 5 injections de propionate de testostérone à 5 mgr. une fois tous les deux jours à partir du 14^e jour du cycle. Le mois suivant, les règles n'ont pas été modifiées, et les phénomènes mastopathiques sont toujours aussi intenses. On prescrit 6 injections de propionate à 10 mgr. (une fois tous les trois jours). Les règles suivantes se passent sans douleurs, mais sont toujours aussi peu abondantes. Les seins sont devenus absolument insensibles et n'ont pas augmenté de volume pendant la période pré-menstruelle. Le mois suivant, on prescrit encore six injections semblables, une fois tous les trois jours; les règles continuent à être indolores; le flux devient plus rouge et les seins sont toujours insensibles et ne présentent plus aucun phénomène fluxionnaire. Cinq mois plus tard, la guérison est maintenue.

OBSERVATION IX (Inédite)

Due à l'obligeance du Docteur Hirtz

Hypertrophie mammaire. Mastopathie pré-menstruelle.

Testostérone. Amélioration.

M^{me} L., 35 ans, hypertrophie mammaire énorme, avec mastopathie pré-menstruelle.

Puberté à 12 ans, cycle de 25 jours, règles indolores, peu abondantes, durant deux ou trois jours et précédées d'un léger gonflement des seins.

Mariée à 22 ans, accouchement prématuré à 7 mois d'un enfant mort. Curettage post-partum. Depuis ce curettage jusqu'à 34 ans, cycle de 23 à 25 jours, règles durant 2 jours, marquées par quelques gouttes de sang et précédées de douleurs du bas ventre pendant 2 heures. Depuis un an, cycle de 23 jours, règles durant 4 ou 5 jours, flux beaucoup plus abondant avec caillots nombreux et accompagné de douleurs abdominales, pelviennes et lombaires. Pendant les 10 jours précédant les règles, les seins augmentent de volume et sont très douloureux au moindre contact.

Libido nulle.

A l'examen, on trouve deux seins monstrueusement développés, descendant au-dessous de l'ombilic, contenant très peu de tissu adipeux et dont la masse semble presque uniquement constituée par une hyperplasie énorme des éléments glandulaires.

Cette malade présente, en outre, des troubles dysthyroïdiens à tendance hyperthyroïdienne, avec sympathicotomie nette (réflexe oculo-cardiaque inversé).

On prescrit 6 injections de propionate à 10 mgr., une tous les deux jours dès le 7^e jour du cycle. Les règles suivantes sont moins douloureuses et ne contiennent plus de caillots. Les seins n'ont pas présenté de phénomène fluxionnaire prémenstruel et semblent avoir légèrement diminué de volume.

Pendant 3 mois, on renouvelle le même traitement; les règles sont à peine douloureuses et le flux ne contient plus de caillots. Les seins sont absolument indolores et semblent avoir encore diminué de volume.

L'éréthisme thyroïdien est nettement diminué. La libido de la malade s'est éveillée, mais l'orgasme n'apparaît que pendant les périodes où la malade reçoit du propionate.

La malade a essayé à diverses reprises d'arrêter son traitement, mais lorsque l'interruption dure plus d'un mois, les phénomènes mastopathiques reparaissent.

OBSERVATION X (Inédite)

Due à l'obligeance du docteur Hirtz

Mastopathie pré-menstruelle. Testostérone. Amélioration.

M^{me} D., 37 ans. Puberté à 13 ans. Règles normales. Une grossesse normale. A noter que la malade n'a pas eu de lait. Depuis son accouchement (14 ans), carence spermatique. Actuellement, règles régulières indolores d'une durée de cinq jours, indolores, peu abondantes. Cycle de 28 jours. Libido normale.

Pendant les 10 jours précédant les règles, la malade présente une sorte de gonflement généralisé très particulièrement marqué au niveau des seins qui deviennent alors douloureux jusqu'au second jour des règles.

On fait tous les trois jours une injection de 10 mgr. de propionate de testostérone à partir du 16^e jour du cycle. Les seins restent absolument indolores, n'augmentent plus de volume et, seul, l'abdomen est encore le siège d'un gonflement pré-menstruel. On refait une série semblable (4 injections) les deux mois suivants, et la malade ne note plus aucun gonflement ni abdominal, ni mammaire avant l'apparition de ses règles. Mais dans les mois qui ont suivi, la malade a toujours dû refaire au moins trois injections par mois de propionate à 10 mgr. pour éviter l'apparition des phénomènes fluxionnaires mammaires ou généraux.

OBSERVATION XI (Inédite)

Due à l'obligeance du Docteur Hirtz

Mastopathie péri-menstruelle et adénomes du sein.

Testostérone. Amélioration, puis échec.

M^{me} Dug., 47 ans. Puberté à 15 ans, cycle de 23 jours. Phénomènes dysménorrhéïques atroces avant l'apparition des règles qui durent 8 jours, très abondantes et contiennent des caillots du volume d'un œuf de pigeon.

A 23 ans, abortum de trois mois provoqué, puis grossesse normale à 27 ans. A l'heure actuelle, les règles durent trois jours, sont d'une abondance normale, cycle de 28 jours.

Libido normale jusqu'à il y a un an.

A 21 ans, ablation d'une tumeur bénigne au sein gauche. A 25 ans, ablation d'une nouvelle tumeur bénigne du même sein. Deux ans plus tard, la malade est enceinte et nourrit des deux seins également.

Depuis un an la malade présente pendant les 3 jours qui précèdent et les 8 jours qui suivent les règles un gonflement extrêmement douloureux des deux seins. Ceux-ci sont le siège d'élancements qu'exaspère le moindre mouvement des bras.

A l'examen, on constate au niveau du sein droit des nodules de mammite chronique. A gauche, on sent, sous la peau, une grosse masse arrondie, à limites nettes, du volume d'un œuf de poule, de consistance ferme, n'adhérant ni à la peau, ni aux muscles pectoraux, mais semblant rattachée aux formations glandulaires du sein.

On prescrit une injection de 5 mgr. de propionate de testostérone, tous les deux jours, jusqu'à disparition des douleurs. Celles-ci ont cessé complètement dès la troisième injection, mais la tumeur n'a pas diminué de volume.

A l'occasion des règles suivantes, les seins ne montrent ni gonflement, ni phénomènes douloureux. On refait cinq injections semblables, après quoi les règles suivantes se passent également sans incident et la masse adénomateuse a nettement diminué de volume. Les deux mois suivants, le même traitement est recommencé et le troisième mois il est impossible de retrouver la masse adénomateuse ou kystique. Le mois suivant on ne fait que 2 injections de propionate à 5 mgr. et, deux jours après la seconde, le sein droit est le siège d'une fluxion intense extrêmement douloureuse et d'apparition brutale qui a duré 24 heures et qui a disparu aussi brusquement.

Le lendemain de cet accident, on trouve dans chacun des deux seins un placard de mammite très sensible au palper. A partir de ce moment-là, le propionate de testostérone ne donne plus aucun résultat chez cette malade dont les douleurs mammaires ont disparu depuis qu'on lui a donné per os des extraits de corps jaune.

A l'heure actuelle, la malade reçoit, pendant la seconde phase de son cycle menstruel, un extrait de corps jaune à la dose de 30 ctgr. d'organe frais par jour. Elle ne présente plus de phénomènes mastopathiques, mais la palpation permet de déceler dans les deux seins de petits nodules de mammite chronique.

Turpault traita de la même façon 53 cas de seins douloureux et eut des résultats analogues. Il ressort des observations précédentes quelques points très importants, dont l'ignorance entraînerait rapidement l'échec de toute tentative thérapeutique. Tout d'abord, le sein présente des relations intimes avec l'ovaire. Les poussées douloureuses sont le plus souvent réglées sur les différentes phases du cycle menstruel. On n'a pas encore démontré que

la glande mammaire possède une sécrétion interne. Quoi qu'il en soit, elle est en rapport et subit l'action d'hormones génitales et hypophysaires.

On admet actuellement que la folliculine développe l'épithélium du mamelon, de l'aréole, des canaux galactophores et le tissu conjonctif péricanaliculaire. La progestérone développe l'épithélium des acinis glandulaires et le tissu conjonctif péri-acineux.

Comme le fait remarquer Turpault, les femmes ne souffrent pas des seins au même moment du cycle menstruel. Avec cet auteur, nous distinguerons trois groupes de femmes :

1° Celles qui souffrent du 12^e au 8^e jour précédant les règles; la congestion mammaire est alors due à un excès de sécrétion de folliculine;

2° Celles qui souffrent du 8^e au 3^e jour précédant les règles; la congestion mammaire est alors due soit à un excès d'hormone du corps jaune, soit à une insuffisance de folliculine;

3° Celles qui souffrent du 3^e au 1^{er} jour du début des règles; la congestion mammaire est ici sans doute due à une nouvelle sécrétion de folliculine sous l'influence de l'hypophyse, le corps jaune ayant cessé son action.

L'intérêt d'une pareille classification est évident. La 1^{re} et la 3^e catégories réagiront très bien à l'hormone mâle qui, dans la plupart des cas, compensera l'excès de folliculine. Les malades de la seconde catégorie, au contraire, ne sauraient bénéficier d'un pareil traitement; l'hormone mâle, loin de les soulager, pourra, au contraire, aggraver leur état. Ici, ce sont les petites quantités de folliculine

qu'il faut conseiller et deux observations de Desmarest et Capitain viennent confirmer l'importance de ce traitement.

La plupart des observations que nous avons rapportées concernent des malades de la 1^{re} et de la 3^e catégories.

Deux échecs obtenus par Bender ont été observés chez des malades de la 2^e catégorie.

Il résulte de tout ceci une conséquence clinique très importante. En l'absence de méthodes courantes, permettant de doser facilement les taux d'hormones circulant dans le sang ou dans les urines, il faut, par un interrogatoire serré, obtenir des malades les dates exactes du début et de la fin de leurs troubles, leur faire comprendre que leur guérison ou l'amélioration de leur état dépend pour beaucoup de l'exactitude de leurs renseignements.

Tandis que Desmarest et Capitain emploient l'acétate de testostérone, Turpault et Bender se servent du propionate. Il semble que les deux produits soient aussi bien supportés et que leur action soit comparable, en particulier le propionate n'a pas donné dans les mains des deux derniers auteurs les petits phénomènes d'insomnie, de céphalée et d'agitation nerveuse que Desmarest dit avoir constaté parfois après l'injection de ce produit. Par contre, nous avons noté une fois de petits signes d'intolérance (œdèmes, prurit).

Voici les directives générales auxquelles se sont arrêtés Desmarest et Capitain :

1° Noter la période à laquelle se produisent les poussées douloureuses mammaires : soit vers le quinzième jour, au moment de l'ovulation chez quelques femmes, soit le plus souvent avant les règles;

2° Commencer toujours le traitement deux jours environ avant l'époque à laquelle débute la poussée douloureuse;

3° Suspendre tout traitement deux jours avant le début des règles et ne jamais le reprendre pendant les dix jours qui suivent les règles;

4° Chez toute nouvelle malade, la première dose employée doit être de 5 milligr., injectés dans les muscles. Ou cette première injection est suivie d'une amélioration, il faut alors s'en tenir à cette dose pour les piqûres suivantes; ou aucune modification n'a été obtenue; dans ce cas, les injections suivantes seront de 10 milligr. Il est toujours inutile et parfois nuisible, du point de vue des règles, de dépasser cette dose chez la femme, mais on fera des injections plus nombreuses et plus rapprochées, selon la résistance de la malade et la durée des poussées mammaires. Les piqûres seront faites au minimum tous les deux jours;

5° Faire dans la période intermenstruelle une série de 4 à 7 piqûres, selon la durée et l'intensité de la poussée mammaire et calculer les intervalles de temps entre les piqûres permettant de les arrêter deux ou trois jours avant les règles;

6° Les mois suivants, faire varier la posologie selon les résultats obtenus et aussi suivant les modifications survenues du côté des règles;

7° Après quelques mois, lorsque les poussées ont complètement cessé et que les noyaux ont à peu près disparu, tendre à diminuer de plus en plus la dose mensuelle et tendre à revenir à des doses de 5 milligr., en espaçant les piqûres;

8° Surveiller toujours personnellement les malades pendant les premiers mois du traitement, en les examinant après deux piqûres, les revoir chaque mois à la fin des règles pour établir un nouveau traitement basé sur les modifications obtenues tant du côté des douleurs que du côté de la glande.

La technique employée par ces auteurs est la suivante: du onzième au vingt-cinquième jour, après le début des règles, ils font tous les deux jours une injection de 5 à 10 milligr. d'acétate de testostérone, soit en tout 6 injections.

Turpault emploie 10 à 30 milligr. de propionate de testostérone répartis en trois piqûres, une piqûre quotidienne pendant les trois jours qui précèdent l'apparition des douleurs. Les injections sont intra-musculaires, et l'auteur ayant constaté fréquemment chez les jeunes filles une grande sensibilité à la testostérone, conseille de ne pas dépasser chez elles la dose de 1 à 2 milligr. par jour.

Dans toutes nos observations, c'est le propionate de testostérone qui a été utilisé. Les doses de produit actif par injection variaient de 5 mgr. à 10 mgr. Nous n'avons jamais observé d'accidents avec ce produit, sauf peut-être celui que nous signalons à la fin de l'observation XI. Lorsque les doses utilisées étaient de 10 mgr., on laissait à la malade trois jours de repos entre chaque piqûre et deux jours seulement, si la dose n'était que de 5 mgr.

Quelles conclusions pouvons-nous tirer des observations que nous avons rapportées? Signalons, tout de suite, l'action évidente du propionate de testostérone dans presque toutes les *mastopathies* qui ont été traitées par ce produit. Notons également une différence d'efficacité très nette du propionate dans le traitement des *phénomènes congestifs*, d'une part, et dans celui des masses adénomateuses

ou kystiques, de l'autre. Dans le premier cas, nous avons presque toujours obtenu des améliorations très marquées, parfois même des guérisons. Nos résultats concordent avec ceux qui ont été publiés par Desmarest, Capitain, Bender ou Turpault. Nous serons beaucoup plus prudents en ce qui concerne la réduction ou la disparition des adénomes ou des kystes et, en général, de toutes les affections qui, à la faveur de leur lente évolution, ont créé dans le tissu mammaire des formations histologiques et anatomiques souvent déjà fort appréciables lorsque le traitement est mis en œuvre. Nous ne savons pas à quelle cause exacte rapporter cette différence d'action de l'hormone mâle. Il nous semble pourtant que les poussées congestives et douloureuses ont un caractère transitoire du simple fait qu'elles sont souvent réglées sur les différentes phases de la vie génitale et aussi un caractère aigu qui s'accommode bien d'une thérapeutique médicale. Les formations anatomiques différenciées, au contraire, sont des manifestations pathologiques constantes, dont le début passe souvent inaperçu et auxquelles, par conséquent, il est difficile d'attribuer une étiologie précise. La thérapeutique médicale se heurte alors à un tissu transformé et organisé, et la chirurgie semble ici mieux convenir que le médicament.

Cependant si, dans ces cas, la médication hormonale semble donner de moins bons résultats, il ne faut pas nier qu'à côté d'échecs, on a observé des améliorations. Celles-ci sont assez nombreuses pour encourager les cliniciens et, en tout cas, pour contre-indiquer un traitement chirurgical d'emblée. Ulrich ne vient-il pas de signaler un résultat magnifique, obtenu avec l'acétate de testostérone dans un cas de néoplasie du sein, dont on a pu faire le diagnostic histologique ?

Outre l'état local, nous avons noté chez nos malades une influence de la médication hormonale sur la libido. Le propionate de testostérone est capable de faire apparaître une libido normale chez des malades où elle était absente, mais il est des cas où le Docteur Hirtz a observé une augmentation pathologique de libido jusqu'alors normale. Ces cas sont à étudier soigneusement, car ils pourraient constituer une rare et curieuse contre-indication d'une médication par ailleurs bienfaisante.

Enfin, ajoutons que dans de nombreux cas, la thérapeutique par l'hormone mâle s'est révélée n'être qu'une médication de substitution dont les effets salutaires n'ont duré que jusqu'à épuisement par l'organisme de la substance injectée.

Nous pensons que la technique de Desmarest et Capitain est bonne, bonne aussi celle de Turpault. Nous estimons cependant que les doses préconisées par ces auteurs peuvent être, sans inconvénient, dépassées. Telle malade qui n'aura, eu aucun résultat, avec des doses de 5 mgr., pourra voir son affection soulagée avec des doses doubles. De même, à condition d'arrêter le traitement pendant toute la durée des règles, nous pensons que, souvent, il peut être repris avec bénéfice une fois celles-ci terminées.

CHAPITRE II

TRAITEMENT HORMONAL DE L'ADENOME PROSTATIQUE

Dans ce chapitre, nous examinerons, dans une première partie, les différentes théories hormonales de l'hypertrophie prostatique; dans une seconde partie, nous discuterons ces théories; dans la troisième, nous traiterons de l'efficacité de la médication hormonale et nous essaierons de tirer quelques conclusions.

I. — Théories hormonales de l'hypertrophie prostatique

A) *Théorie de Cunéo.*

Hutter, Moszkowicz, en 1932; Cunéo, en 1934, puis en 1936, ont fait paraître une série d'articles traitant de l'origine endocrine de l'hypertrophie de la prostate. Au point de vue embryologique, les parties fonctionnelles des conduits génitaux de l'homme dérivent des canaux du mésonéphros, tandis que les canaux de Müller disparaissent.

Le canal de Wolff forme successivement le canal épидidymaire, le canal déférent, puis, s'élargissant, l'ampoule du canal déférent; plus bas encore, il donne un bourgeon

creux, ébauche de la vésicule séminale; enfin, sa partie terminale aboutit au sinus uro-génital, au niveau du veru montanum en donnant le canal éjaculateur. Les canaux de Müller ne disparaissent pas entièrement chez l'homme. On en retrouve des dérivés. L'extrémité supérieure du canal de Müller donne l'hydatide sessile, la portion moyenne disparaît complètement. La portion inférieure qui nous intéresse davantage, après s'être accolée avec celle du côté opposé et s'être fusionnée avec elle en un seul canal, vient s'ouvrir dans le sinus urogénital, au sommet du veru montanum. Ce canal se réduira à un petit diverticule, situé entre les deux canaux éjaculateurs, c'est l'utricule prostatique ou vagin mâle.

L'urèthre prostatique, portion postérieure, dérive de la partie vésico-urétrale du sinus urogénital. Il donne, dès le début du troisième mois, les bourgeons prostatiques droit et gauche qui se développent en arrière surtout, en englobant les parties terminales des canaux de Wolff (canaux éjaculateurs) et des canaux de Müller (vagin mâle). La fusion des deux bourgeons aboutit à la formation de la prostate, individualisée au cinquième mois fœtal.

D'après tout ce qui précède, on voit donc qu'il subsiste à l'intérieur des bourgeons prostatiques véritables, une enclave d'origine müllérienne : l'utricule prostatique.

D'autre part, l'adénome prostatique est une affection survenant chez des personnes relativement âgées, cinquante à soixante ans, parfois plus tardivement et à cette époque de l'existence, la sécrétion de l'hormone mâle est sinon tarie, du moins très diminuée. Or, à côté de l'hormone mâle, il existe une autre hormone œstrogène dont on ne connaît pas exactement l'origine, qui est normalement compensée par la première. Ces corps œstrogènes, lorsqu'ils ne sont plus freinés par l'hormone mâle, voient

leur sécrétion et leurs effets augmenter rapidement. Mais sur quels tissus agissent-ils avec prédilection ? Sur ceux d'origine müllérienne ou femelle.

L'hypertrophie de l'utricule prostatique serait ainsi une manifestation d'intersexualité.

Blatt ne va-t-il pas jusqu'à déclarer, après avoir examiné de nombreux prostatiques, que la majorité de ceux-ci seraient des hommes à crâne volumineux, arrondi avec tendance à la calvitie, barbe rare, cou gros et court. Leur système pileux serait peu développé, surtout celui des régions génitales. Leur peau serait fine et le tissu adipeux sous-cutané très abondant, la région mammaire saillante et l'aréole très pigmentée, la verge relativement courte. Tendance plus ou moins marquée vers le type de la féminité. Tout ceci serait pour Blatt des signes de prédisposition à l'adénome.

Nous croyons, au contraire, avec Cunéo, que ces signes, s'ils existent aussi souvent que le prétend Blatt, ce qui n'est pas prouvé, sont la conséquence de troubles de la fonction hormonale testiculaire et peut-être prostatique.

b) *Théorie de Champy.*

Champy, Heitz - Boyer, Coujard ne partagent pas entièrement les vues de Cunéo et si, comme cet auteur, ils traitent l'adénome par l'hormone mâle, c'est sur des bases différentes qu'est fondé leur traitement. Pour eux aussi, la sénescence joue un rôle capital, mais ce n'est pas en diminuant la sécrétion d'hormone mâle, ni en favorisant l'action de substances œstrogènes. De nombreux dosages d'hormones leur montrèrent, en effet, que chez les prostatiques, l'hormone mâle n'était pas toujours absente, ni diminuée, mais que, dans certains cas, elle était augmentée. Nous avons vu, en étudiant les idées de Champy sur

l'hormone mâle, que cet auteur admet non pas une, mais plusieurs hormones mâles à propriétés androgènes. Ces substances pourraient agir de façon différente sur la prostate et au moment du déclin testiculaire, certaines d'entre elles, agissant spécialement sur la multiplication des cellules de la prostate, amèneraient ainsi l'hypertrophie de la glande. A l'aide d'observations et d'expériences, Champy justifie, d'une part, le bien fondé de sa théorie et rend compte, d'autre part, de l'action thérapeutique de l'hormone mâle.

Le triton est un animal dont l'activité testiculaire passe par deux phases : fonctionnement, ralentissement. Durant la première période, la sécrétion prostatique est maxima, mais la multiplication de ses cellules est nulle ou peu importante. Pendant la seconde phase, la sécrétion prostatique est très diminuée, mais les cellules de la glande se multipliant, une hypertrophie prostatique passagère s'installe jusqu'au début d'un nouveau cycle.

Champy, Heitz-Boyer et Coujard ont aussi expliqué le mode d'action de l'hormone mâle sur la dysurie. Ils ont fait observer, ce qui est admis par tous les auteurs, la non relation étroite entre le volume de l'adénome et les troubles urinaires. Pour eux, la formation anatomique, responsable des troubles urinaires, est le sphincter lisse. « Cet anneau contractile, repoussé par l'adénome, réalise, par son intermédiaire, un véritable encerclement du col vésical, et c'est bien lui qui paraît jouer un rôle essentiel dans la rétention. Un spasme de ce muscle, plus encore sa contracture permanente, suffira à faire apparaître la rétention, indépendamment du volume plus ou moins grand de la glande hypertrophiée, dont les variations agiront aussi, mais de façon accessoire. » Toute opération chirurgicale, ou tout médicament agissant sur le sphincter lisse de manière à relacher ses fibres, pourra donc in-

fluencer les phénomènes de rétention prostatique. Chez l'homme normal, les vaisseaux du veru montanum et de la région cervicale, sont entourés d'une gaine d'œdème mucoïde qui disparaît chez le castrat et reparait après injection à celui-ci d'hormone mâle. Or, cet œdème existe aussi dans des tissus très différents, chez les animaux, mais tous sensibles à l'hormone mâle: rouge des faisans, crête des tritons, pénis des canards, etc... Tous ces tissus régressent par la castration. L'œdème voisine le plus souvent avec des faisceaux de fibres musculaires lisses. Son apparition s'accompagne d'un relâchement remarquable des muscles lisses voisins. Les auteurs tirent de cela la conclusion suivante : « Ce relâchement musculaire, dont l'œdème périvasculaire est le témoin, doit se produire dans la prostate, et c'est lui qui fait cesser la dysurie après administration d'extrait hormonal. »

c) Théorie de Lower, Engel et Roy Mc Cullagh.

Le testicule sécrète deux hormones d'action opposée: l'androtin et l'inhibin. Une excitation hypophysaire provoque l'hypersécrétion d'androtin dont le rôle serait d'hypertrophier la prostate. A l'état normal, la sécrétion d'inhibin agirait sur l'hypophyse et freinerait celle-ci. Par suite de la sénescence, les cellules sécrétant l'inhibin ont diminuées ou ont disparu, et l'hypophyse n'étant plus freinée, détermine une surproduction d'androtin, car les cellules qui donnent l'androtin ne sont pas touchées par la sénescence.

A l'appui de leur théorie, ces auteurs font remarquer que la prostate réagit aux injections d'hormone hypophysaire. Les extraits de lobe antérieur ou d'hormone gonadotrope provoquent une augmentation du volume de la prostate (Mc Cullagh, Engel, Martins et Rocha). Les hormones hypophysaires n'agissent qu'en provoquant un hyperfonctionnement de la glande interstitielle du testicule;

elles sont sans effets sur les animaux castrés. Inversement, l'ablation de l'hypophyse entraîne une atrophie de la prostate.

Le corollaire thérapeutique : Agir sur l'hypophyse, freiner son hyperactivité, soit en liant les voies excrétrices du testicule, ce qui augmenterait la sécrétion interne des cellules de Sertoli (qui donneraient l'inhibin) aux dépens de leur sécrétion externe devenue inutile; soit en donnant aux malades des extraits riches en hormone frénatrice de l'hypophyse. Lower emploie le testicule de taureau desséché et administré per os; en effet, l'hormone, provoquant l'augmentation de volume de la prostate, n'existe qu'en quantité minime dans le testicule de taureau, et elle est inactive quand elle est prise par voie buccale; au contraire, l'inhibin n'est pas détruite dans le tube digestif (Meyer, Vidcoff, Hunter).

d) *Théorie de Niehans.*

L'ébauche génitale embryonnaire est bisexuée. Dans le testicule adulte resteraient quelques cellules d'origine femelle. Ce sont les cellules « F » de Steinach qui sécrèteraient la folliculine. Les cellules de Leydig sécrètent l'hormone mâle les cellules de Sertoli sécrètent l'inhibin freinant l'activité hypophysaire. Sous l'influence de la sénescence et des troubles endocriniens qu'elle apporte, on observe :

— Soit une hypersécrétion des cellules de Leydig : transformation adénomateuse de la prostate, l'adénome étant la forme mâle d'hypertrophie;

— Soit une hypersécrétion des cellules de Sertoli: atrophie prostatique;

— Soit une hypersécrétion des cellules « F »: forme femelle d'hypertrophie prostatique ou transformation fibromyomateuse de la glande.

II. — Discussion.

Toutes ces théories sont très ingénieuses; malheureusement, elles font toutes appel, à un moment ou à un autre, à des arguments dont la valeur n'a été nullement confirmée. Quoi qu'en pense Cunéo, les hormones mâles ne sont pas toujours diminuées chez le prostatique, ni les hormones femelles augmentées, c'est Champy qui l'a montré. D'autre part, l'adénome dérive-t-il effectivement des glandes annexées à l'utricule ?

Champy généralise peut-être un peu facilement du triton à l'homme; il ne précise pas le siège de l'hypertrophie et, enfin, l'action spéciale des diverses hormones mâles sur la prostate n'est qu'une supposition non confirmée.

Lower, Engel, Roy, Mc Cullagh font jouer un rôle à l'inhibin; qu'est-ce, au juste? Son existence même est totalement hypothétique (*Council on Pharmacy ad Chemistry*, 1936).

Niehans fait intervenir trois hormones testiculaires dont deux ont une existence et un siège fort problématiques.

En admettant qu'il ne s'agisse là que de détails, il faut discuter, d'une part, l'influence de la sénescence, puisque tous les auteurs lui attribuent une grosse importance et concilier, d'autre part, ce que l'on sait du siège de l'adénome avec les théories hormonales.

A) *Sénescence.*

S'il est exact que dans la majorité des cas, l'adénome frappe surtout les individus âgés, il s'en faut, cependant, que l'âge avancé ait l'apanage exclusif de cette affection. Motz

et Perearnu ont fait remarquer que 20 % des malades avaient entre 41 et 50 ans; Marion a trouvé des adénomes chez des individus de 23 ans. A notre avis, il faut faire une discrimination très nette entre la date d'apparition de l'adénome et la date d'apparition des accidents. Ceux-ci peuvent survenir très tardivement, alors qu'anatomiquement, l'adénome est constitué depuis longtemps. Comme le dit Pasteau : « Avant d'être volumineuse, la tumeur a été moins développée, les malades venant trop souvent consulter pour la première fois avec une très grosse prostate. Il a donc suffi qu'un élément nouveau s'ajoute plus ou moins brusquement à l'état anatomique antérieur pour déterminer des accidents. Quand et pourquoi se produit ce changement ? Guyon nous l'a dit depuis longtemps. C'est la congestion locale accidentelle, plus ou moins fortuite qui est la cause de tout. » Il en résulte que l'adénome peut apparaître à des âges beaucoup moins avancés qu'on ne le croit généralement. La sénescence perdrait ainsi de son importance dans l'étiologie de l'adénome, mais la garderait tout entière dans celle des accidents qu'il peut provoquer.

Mais, diront certains, ce n'est pas l'âge vrai qui importe, mais bien le degré d'involution des testicules. Il est difficile de faire jouer un rôle certain à l'involution interstitielle, car Ancel et Bouin ont montré qu'elle était normale chez des individus âgés qui ne sont pas nécessairement prostatiques.

Faire rentrer l'adénome prostatique dans le cadre des phénomènes d'intersexualité ? Les quelques malades que nous avons vus, l'enquête que nous avons menée près de de personnes compétentes, nous ont prouvé que le type décrit par Blatt ne saurait répondre à la généralité des prostatiques, loin de là.

Le fléchissement sexuel des prostatiques ? A notre avis, il est plutôt une conséquence qu'une cause de l'adénome. Lorsqu'on opère un malade suffisamment jeune, la fonction génésique est une des premières qu'il recouvre.

Quant à l'élimination urinaire des hormones, aux troubles de cette élimination dus à la sénescence, les avis sont tellement partagés, les méthodes de dosage encore si imparfaites qu'on ne peut en tirer aucune conclusion.

Nous concluerons avec Mombaerts que ni l'âge, ni l'habitus des malades, ni le fléchissement sexuel, ni les excréctions hormonales n'apportent d'arguments indiscutables aux théories endocriniennes.

b) *Siège de l'adénome.*

Nous citons ici Mombaerts.

« La plupart des auteurs situent l'origine de l'hypertrophie prostatique, non dans la prostate elle-même, mais dans le groupe plus interne et intra-sphinctérien des glandes péri-urétrales. Cette conception, basée sur l'étude de nombreuses prostates normales et hypertrophiées, est étayée encore par la constatation de la subsistance, après l'opération de Freyer, de la prostate vraie, comprimée, rejetée à l'extérieur et atrophiée par l'adénome plus interne, et explique très bien toutes les particularités de la pathologie prostatique, ainsi que le mécanisme de la prostatectomie sus-pubienne. Il y eut encore, il est vrai, des opinions divergentes. Mais, par exemple, à l'objection de Chevassu qui avait retrouvé des groupes glandulaires péri-urétraux intacts sur des pièces d'hypertrophie, Marion répond que cela ne prouve rien, parce que tous les groupes glandulaires ne sont pas nécessairement intéressés par l'adénome. »

Quoi qu'il en soit des discussions, beaucoup d'auteurs modernes divergents sont au moins éclectiques et reconnaissent que, si l'adénome intéresse la prostate vraie dans un certain nombre de cas, il entreprend les glandes péri-urétrales dans d'autres (exemple : Deming, Jenkins, Van Wagenen), et cela met de toute façon les glandes péri-urétrales en cause.

Or, peut-on concilier ce que nous croyons savoir du siège de l'adénome avec les théories hormonales ?

1° Si l'on fait jouer la folliculine, le siège le plus séduisant devient théoriquement le groupe glandulaire annexé à l'utricule prostatique. Mais, contre cette opinion défendue par Cunéo, Marion fait valoir à juste titre les objections suivantes :

a) Les adénomes se développent en dedans du sphincter lisse vésical, tandis que le veru montanum et l'utricule sont des formations sous et extra-sphinctériennes ;

b) Au cours des prostatectomies, on n'enlève pas l'utricule prostatique ;

c) Comment expliquer par une origine utriculaire ces lobes médians qui existent au niveau du col vésical, au-dessus et en dedans du sphincter ?

d) Et aussi ces « lobes médians antérieurs » rares, mais bien prouvés ?

Ajoutons avec Champy, Heitz-Boyer et Coujard, que l'utricule prostatique lui-même, si sensible à la folliculine chez l'animal, n'a jamais été démontré hypertrophié chez l'homme.

2° La folliculine toujours supposée en cause, si l'on entend faire agir cette substance sur la prostate vraie, se rapportant aux expériences de laboratoire, on se bute à deux objections :

a) L'incertitude des homologues. L'homologie des glandes génitales annexes mâles: prostate, vésicules séminales, glandes de Cowper, etc., n'est pas établie dans la série des mammifères, et il est extrêmement téméraire de vouloir conclure à l'homme, d'une réaction chez l'animal. Retenons que les termes « prostate », « vésicules séminales », etc., sont des noms empruntés à l'anatomie humaine et que leurs correspondants exacts chez l'animal sont souvent inconnus. L'anatomie de beaucoup d'espèces est à préciser, et c'est l'embryologie comparée surtout, actuellement ébauchée seulement, qui pourra définir les homologues. D'ici là, gardons-nous d'appliquer à certaines glandes humaines des constatations expérimentales faites chez l'animal.

b) La folliculine sur les « glandes prostate » des animaux développe des formations qui ne ressemblent guère à nos hypertrophies prostatiques. Il s'agit le plus souvent, chez les animaux, d'une hyperstratification de l'épithélium, avec desquamation plus ou moins intense des assises superficielles, ce phénomène portant sur certains groupes seulement et sur certains canaux excréteurs, et étant accompagné d'augmentation plus ou moins nette du conjonctif interstitiel. Cet aspect histologique, de même que celui des tumeurs nettement cancéreuses de Lacasagne, nous éloigne fort de notre adénome humain. Ajoutons que des expériences assez audacieuses ont été pratiquées chez l'homme par Hamilton, Heslin et Gilbert qui ont injecté, chez 9 prostatiques présentant un léger résidu urinaire 500 à 1.500 U.I. d'œstrone Parkes et Davis un jour sur deux pendant 26 jours. Ils ont constaté que, aux doses employées, la folliculine n'a pas aggravé les symptômes et n'a produit sur l'hypertrophie enlevée ultérieurement aucun effet décelable. Ces expériences seraient de

nature à infirmer les théories folliculaires, mais elles n'emportent pas la conviction, car elles ont été trop peu nombreuses et peut-être aussi trop timides.

3° Si l'on supposait, au contraire, l'action des hormones mâles, qui développent nettement chez l'animal les acini et tubes glandulaires, l'aspect histologique expérimental ressemblerait davantage à l'adénome humain. Mais alors, admettre que la sénescence testiculaire s'accompagne d'une hyperactivité hormonale mâle serait paradoxal et d'autant plus impossible que Ancel et Bouin nous ont montré jadis l'involution des cellules interstitielles du testicule chez les individus âgés. On devrait supposer alors avec Champy que cette involution testiculaire s'accompagne d'une dysharmonie des hormones mâles, etc., et nous avons vu précédemment qu'il s'agissait là d'une pure hypothèse. Mais que deviennent, dans tout ceci, nos glandes péri-urétrales, siège le plus probable de l'adénome humain ?

4° Précisément, ces glandes ont été fort peu étudiées au point de vue endocrinien chez l'animal, de même que leurs homologues avec leurs correspondantes chez l'homme, et le peu que nous en sachions ne confirme pas les théories hormonales, puisque ces organes ne semblent réagir, ni aux endocrines, ni à la castration (Denung, Jenkins et Van Wagenen, chez le rat; nous-même chez le hérisson, avec réserves quant aux homologues exactes). » (Mombaerts).

III. — Efficacité de la médication hormonale

Nous apportons, pour juger de cette efficacité, huit observations. Ce nombre est évidemment trop restreint pour pouvoir en tirer des conclusions stables. Nous ferons remarquer que, jusqu'ici, les auteurs n'ont pas employé les

esters de la testostérone acétate et propionate. Nous avons résumé les observations de Laroche, Bompard, Corcos et Marsan qui ont été les premiers à utiliser ces substances au moins dans le traitement de l'adénome. Ces auteurs citent 18 observations de rétentions chroniques complètes. Toutes ces rétentions ont été traitées d'abord par le cathétérisme de la vessie. Celles qui ne cédèrent pas furent soignées par la sonde à demeure. Le traitement hormonal n'a été institué qu'en cas d'échecs des tentatives précédentes.

L'état des malades était à ce point précaire que nulle intervention ne pouvait être envisagée. En moyenne, les rétentions dataient de cinq à trente-cinq jours. Les auteurs ont pratiqué chez ces malades une injection quotidienne de 30 à 50 milligr. d'acétate de testostérone. Dans 7 cas, la miction spontanée a reparu entre le deuxième et le cinquième jour et dans 6 autres cas, la rétention fut levée beaucoup plus progressivement. Donc, 13 cas de rétention complète ont été guéris sur 18. L'amélioration de l'état général a été observée chez ces treize malades avec reprise de l'activité mentale et physique.

La valeur des résultats observés est inégale. Pour certains malades, le rétablissement de la miction semble parfait et ne laisse aucun résidu appréciable. Pour d'autres, au contraire, il subsiste un résidu notable après la miction. De même, en ce qui concerne les rechûtes qui sont assez fréquentes. Elles cèdent en général à la reprise du traitement.

Deux malades sont morts après que le traitement hormonal eut rétabli leur miction.

L'un d'eux, en particulier, âgé de 87 ans, était en état de rétention complète depuis trente-cinq jours. La médication hormonale avait été instituée en dépit d'un état

d'amaigrissement et d'asthénie profonde, avec escarre étendue, langue sèche, arythmie et congestion pulmonaire. Cependant, la fonction urinaire se rétablit en quarante-huit heures et persista jusqu'à la mort qui survint au sixième jour par suite des progrès de l'infection pulmonaire.

Trois cas furent des échecs complets sans qu'on ait pu en retenir les causes ou en tirer d'enseignement.

Il est difficile de dresser un bilan général de ces différentes observations. Cependant, l'impression de Laroche et de ses collaborateurs est que la plupart des rétentions chroniques complètes cèdent au traitement par l'acétate de testostérone.

D'après les observations que nous rapportons et d'après l'avis des urologues bordelais, voici ce qu'il faut penser de ce traitement. Les esters de la testostérone se montrent surtout actifs à la période de prostatisme, ils peuvent avoir quelque action, même à la seconde période, lorsque les accidents que présente le malade sont d'origine congestive. Par contre, ils n'agissent pas sur le volume de l'adénome, ce qui serait sans grande importance, puisque, nous l'avons dit, il n'y a aucun parallélisme entre le volume de l'adénome et les symptômes observés, mais qui, néanmoins, est capital, car laisser un adénome à un malade est l'exposer, dans un avenir plus ou moins éloigné, à des rechûtes. C'est, du reste, ce qui se passe dans la réalité. Laroche et ses collaborateurs notent eux-mêmes la fréquence des rechûtes après le traitement hormonal qui peuvent, du reste, être jugulées par la reprise des injections.

Quelle est la technique employée ? Elle diffère selon l'ester utilisé et seulement pour les doses. Les injections se font intra-musculaires. On pratique une injection tous

les jours ou tous les deux jours pendant 15 ou 20 jours. Puis, on laisse le malade au repos pendant un temps égal. On recommence une nouvelle série, puis nouvelle période de repos. On peut ainsi faire trois, quatre, cinq séries.

Les doses de propionate ne devront pas dépasser 10 mgr. de produit actif par injection. Laroche a noté, en effet, que si cette dose est dépassée, il peut se produire du ténésme vésico-rectal, avec irradiations douloureuses vers le méat. Il a constaté l'apparition presque constante de ces accidents lorsque la dose employée par injection atteint ou dépasse 15 à 20 mgr. de produit actif.

L'acétate de testostérone peut être employé plus largement. Des doses quotidiennes de 20, 50, 100 et même 150 mgr. furent parfaitement tolérées.

Vouloir codifier une dose est illusoire. Il n'y a pas un, mais des malades. C'est au médecin de trouver, par tâtonnement, la dose optima pour chaque malade. Il semble, cependant, pour que le traitement soit efficace, qu'il faille arriver à des doses d'au moins 100 ou 120 mgr. par série.

Les hormones, injectées à des personnes âgées, ne semblent pas avoir de contre-indications. Il sera bon, néanmoins, de veiller à l'état du foie, non pas que le médicament lèse la cellule hépatique, mais parce que, du bon fonctionnement de cette glande, peut dépendre un succès plus ou moins grand de la thérapeutique entreprise.

OBSERVATION I (Inédite)

(Due à l'obligeance de M. le Professeur agrégé Darget)

M. T., 75 ans, consulte en décembre 1937. Depuis trois à quatre ans, il se plaint de dysurie; il urine jusqu'à sept fois par nuit. Le soir de Noël : crise de rétention aiguë, le malade

est sondé pendant deux jours, puis laissé pendant quatre jours avec une sonde à demeure. Il urine, depuis, spontanément, mais avec difficulté. Sa vessie garde 120 cc. de résidu, et la prostate est très manifestement augmentée de volume. L'urée sanguine est de 1 gr. 50 et l'état du cœur rend aléatoire une intervention. Le malade entre à la maison de santé, garde plusieurs jours une sonde à demeure et reçoit une série d'injections d'acétate de testostérone. Au bout de 10 jours, l'urée sanguine était tombée à 0,60 gr.; les mictions spontanées avaient réapparu très satisfaisantes. Le malade rentre chez lui et est soumis à des lavages vésicaux réguliers, trois fois par semaine. Il est revenu depuis régulièrement se soumettre à un contrôle, le 8 février, le 8 avril, le 28 juin, puis le 27 octobre 1938. Son état local est excellent; la vessie se vide complètement; l'état général également est remarquablement amélioré. Seule, la prostate est restée volumineuse, mais toute menace d'intervention chirurgicale a pu, par le traitement hormonal, être dissipée.

OBSERVATION II (Inédite)

(Due à l'obligeance de M. le Professeur agrégé Darget)

D^r L., 55 ans, est pris, après une courte période de dysurie, d'une rétention complète qui l'oblige à trois sondages quotidiens. Le malade consulte en juin 1938; il est, depuis dix jours, dans la nécessité de recourir à la sonde. La prostate présente un début d'hypertrophie.

Un traitement par injections d'acétate (5), puis de propionate de testostérone (10) amène un retour rapide de la miction spontanée. Depuis trois mois, le retour de la fonction est parfait. La vessie se vide complètement.

OBSERVATION III (Inédite)

(M. le Professeur agrégé Darget et Docteur Labat)

Malade, 75 ans, se plaint de dysurie depuis plusieurs mois. Consulte en juin 1937 pour rétention complète qui l'oblige à entrer à la maison de santé pour sonde à demeure. Après plusieurs jours de traitement, injections d'acétate de testostérone, la sonde peut être supprimée. La miction se rétablit, excellente. Ce malade, surveillé régulièrement depuis, est resté dans un état aussi satisfaisant que possible. La vessie se vide complètement, mais le volume de la prostate reste sans modification.

OBSERVATION IV (Inédite)

(Due à l'obligeance de M. le Docteur Oraison)

D., 75 ans. On diagnostique cliniquement chez ce malade un néoplasme de la prostate. Résidu de 125 cc., mais surtout crises répétées de rétention aiguë nécessitant le sondage. Il fait 4 cures successives de propionate de testostérone chaque fois que la rétention aiguë devient menaçante. Après chaque cure, la rétention aiguë cède spontanément; la fréquence des mictions nocturnes diminue. Le résidu de 125 cc. persiste. Le malade a été opéré depuis. Il s'agissait, en réalité, d'une prostate adénomateuse extrêmement dure et de prostatite chronique surajoutée.

OBSERVATION V (Inédite)

(Due à l'obligeance de M. le Docteur Guérin)

M. P., 85 ans. Vu au mois d'août 1938, pour phénomènes de prostatisme surtout caractérisés par une pollakiurie assez marquée (4 ou 5 mictions la nuit).

Rien à l'examen. Prostate à peine augmentée de volume. Résidu vésical insignifiant : 20 cc. à peine.

Le malade est traité par le propionate de testostérone, une ampoule de 10 mgr. par cc. pendant 20 jours. Quinze jours d'arrêt, puis nouvelle série.

Le malade accuse un mieux être certain. Les mictions sont plus faciles et surtout moins fréquentes : 2 mictions la nuit.

OBSERVATION VI (Inédite)

(Dûe à l'obligeance de M. le Docteur Oraison)

B., 72 ans. Dysurie énorme, pollakiurie nocturne (4 mictions). Résidu de 100 cc.

Cure de propionate de testostérone de 15 jours. Aucune amélioration. Opéré depuis.

OBSERVATION VII (Inédite)

(Dûe à l'obligeance de M. le Docteur Oraison)

M., 61 ans. Grosse dysurie, 6 mictions nocturnes, résidu de 250 cc. Très grosse prostate.

Cure de propionate de testostérone de 12 jours. Pas la moindre amélioration.

OBSERVATION VIII (Inédite)

(Dûe à l'obligeance de M. le Docteur Guérin)

M. T., 83 ans. Vu pour la première fois en février 1938. Présenta les premiers troubles de prostatisme, en 1929, qui cédèrent très bien à une médication banale.

Fin octobre 1937, les troubles s'accroissent, mictions toutes les deux heures la nuit. Le malade a pris depuis ce moment 36 ampoules de prostatidausse sans résultat.

La prostate est peu volumineuse; le résidu, de 80 cc.; l'azotémie est de 0,30 centigr. Examen négatif par ailleurs.

Le propionate de testostérone est indiqué, et le malade reçoit trois séries de 20 injections. En même temps : petits lavements à l'antipyrine.

Depuis, lors, le malade a été revu régulièrement. Légèrement amélioré, semble-t-il, au début du traitement, le nombre des mictions nocturnes aurait diminué, il est actuellement dans le même état qu'au mois de février. En particulier après le repas de midi, son repas le plus copieux, il a régulièrement une crise de pollakiurie. Le résidu est toujours le même. L'azotémie était encore de 0,30 ctgr. au mois de juillet.

.....

Quelles conclusions pourrions-nous tirer de ces observations ? A côté d'échecs, la médication hormonale donne des résultats indiscutables, des améliorations marquées. Nous ne savons pas, cependant, si on peut attribuer les bons effets de la médication, lorsqu'ils existent, au propionate ou à l'acétate de testostérone, exclusivement. On ne peut encore réunir beaucoup d'observations dans lesquelles le traitement est fait uniquement avec l'un ou l'autre de ces esters. Les auteurs n'ont pas attendu la découverte récente (1935) de la testostérone et ont employé, pour traiter l'adénome prostatique, différents extraits testiculaires de constitution chimique mal définie et de pouvoir biologique insuffisant avec des résultats thérapeutiques souvent positifs. Bien plus, depuis longtemps, certains ont employé des préparations à base d'extraits prostatiques et ont observé des améliorations nettes chez des malades ainsi traités. Il suffit, par exemple, de lire la thèse du Docteur Oraison, *Essai sur la médication par la prostate et par les vésicules séminales dans l'hypertrophie de la prostate*, soutenue en 1897, pour constater le pouvoir indiscutable d'une pareille médication.

« La médication par la prostate et par les vésicules séminales donne réellement de bons résultats chez les sujets atteints uniquement de prostatisme. Elle supprime, d'abord, et dans presque tous les cas, la douleur; elle diminue le nombre des mictions nocturnes et diurnes; elle amène la disparition ou la diminution notable de la série prostatique; elle entraîne une amélioration très sensible dans la dysurie qu'elle fait même cesser souvent; enfin, dans quelques cas, elle modifie l'infection vésicale. » Ces résultats ne sont-ils pas comparables à ceux que l'on obtient aujourd'hui par les esters de la testostérone ? Enfin, comment concilier les résultats bienfaisants que l'on a pu observer après la castration et après les injections d'hormone mâle ?

L'adénome prostatique est une des affections que l'on rencontre fréquemment et dont on ne connaît pas l'étiologie. Or, on sait combien les résultats des traitements symptomatiques sont irréguliers et inconstants.

Le grand mérite des théories endocrines de l'hyperthrophie prostatique, qu'elles soient vraies ou fausses, c'est d'avoir voulu substituer une médication étiologique, donc rationnelle, à toutes les thérapeutiques jusqu'ici employées. Les résultats de la médication hormonale ne semblent pas fournir d'arguments de premier ordre à l'étiologie endocrine de l'adénome, car à côté de quelques succès, combien d'échecs ! Est-ce une raison suffisante pour proscrire complètement l'emploi des hormones mâles dans le traitement de l'adénome ? Nous ne le pensons pas, au contraire. Puisque la médication peut donner des résultats positifs, c'est le devoir du médecin d'essayer toutes les méthodes susceptibles de donner pareils résultats. En agissant ainsi, il risque de soulager son malade,

ce qui doit toujours être son premier objectif, et il apporte, en outre, sa contribution à l'œuvre commune dont l'ampleur seule permettra, avec le recul du temps, des conclusions définitives.

En l'absence de thérapeutique étiologique absolument spécifique, la prostatectomie reste toujours le traitement de choix de l'adénome prostatique; elle enlève l'adénome et, du fait même, supprime tous les accidents qu'il occasionne.

Les indications majeures de la cystostomie restent variables: infection, azotémie, distension.

Mais, lorsqu'une intervention chirurgicale sera rendue aléatoire : état général déficient, mauvais état cardiaque ou pulmonaire, nous considérons comme un devoir pour le médecin de recourir au traitement hormonal. Nous pensons que cette manière de voir est bonne, puisqu'elle satisfait à la fois celui qui souffre en lui donnant une chance supplémentaire d'amélioration et celui qui soigne, puisqu'il aura mis ainsi tout en œuvre pour amener la guérison du malade.

CONCLUSIONS

Dans tout organisme, il importe de considérer deux sexes : somatique et génital, le premier détermine le second, mais le mécanisme de cette détermination est mal connu. Pour certains auteurs, elle se ferait à l'aide de trois substances morphogènes dont l'action finale serait l'individualisation des ébauches gonadiques en gonades mâles ou femelles. Ces gonades, une fois différenciées, secrèteraient les hormones sexuelles proprement dites, spécifiques du sexe somatique et n'agiraient somme toute que sur l'apparition, le développement et le maintien des caractères sexuels secondaires (Goldschmidt). Pour d'autres auteurs (Ancel), les hormones sexuelles, provenant du tissu interstitiel d'ébauches gonadiques indifférenciées, régleraient non seulement l'apparition des caractères sexuels secondaires, mais, en outre, le développement des conduits génitaux et le sexe de la glande génitale. Le sexe génétique règle la nature de la sécrétion interne qui différenciera les tissus interstitiels gonadiques en tissus mâles ou femelles, ces tissus interstitiels étant chez le mâle comme chez la femelle les seules parties spécifiques du sexe de l'appareil génital.

La présence dans un même organisme d'hormones sexuelles spécifique et hétérologue provoque l'intersexualité (Free-Martin). Les expériences aboutissent au même résultat. Il faut, cependant, pour que cette intersexualité se réalise, un apport anormalement abondant d'hormone

hétérologue, que cet apport se fasse par anastomose vasculaire ou par injection comme dans l'expérimentation Wolff, en injectant de l'androstérone, a provoqué des phénomènes d'intersexualité chez des embryons de poulet somatiquement mâles ou femelles; l'androstérone n'est donc une hormone sexuelle ni mâle, ni femelle, puisqu'elle féminise les mâles et qu'elle masculinise les femelles, mais bien une hormone intermédiaire. La question est de savoir si l'intersexualité d'origine hormonale est produite par la sécrétion simultanée dans un même organisme d'hormones sexuelles mâles et femelles ou par la sécrétion d'une hormone intermédiaire. L'expérience semble plutôt appuyer la seconde hypothèse.

Quoiqu'il en soit des théories précédentes, on trouve dans un même organisme des hormones sexuelles spécifiques et hétérologues. Agissent-elles en antagonisme ou en synergie ? L'expérience montre qu'elles peuvent agir des deux manières. Dans les conditions normales, il semble qu'il y ait un rapport constant entre les quantités de ces hormones et que des modifications de ce rapport, en plus ou en moins, peuvent provoquer des troubles (Champy). Ceux-ci pourraient être produits de deux façons; ou bien le rapport reste constant, mais la sensibilité des caractères varie, ou bien la sensibilité des caractères restant égale, c'est le rapport qui varie.

Le traitement des mastopathies a beaucoup bénéficié de l'apparition de la testostérone en thérapeutique. Les poussées mammaires, congestives et douloureuses prémenstruelles sont souvent améliorées, parfois guéries, par l'hormone mâle. Les formations pathologiques anatomiques différenciées dans le tissu mammaire ont pu être heureusement influencées par le traitement hormonal, mais celui-ci restera toujours un traitement empirique tant que l'on n'aura pas trouvé l'étiologie exacte de ces affections.

La thérapeutique hormonale de l'adénome prostatique est déjà ancienne, mais l'apparition récente de la testostérone et de ses esters a fait perdre beaucoup d'importance aux produits hormonaux jusqu'ici employés. Le propionate de testostérone donne des améliorations et des échecs; en aucun cas, il n'a donné de guérison véritable. Son action, en effet, est surtout nette dans les accidents congestifs provoqués par l'adénome, et ses effets sont des plus favorables durant la période de prostatisme; des rétentions ont été levées, des opérations chirurgicales évitées à des malades dont l'état physique rendait celles-ci aléatoires ou périlleuses. Jamais, tant dans nos observations que dans celles publiées jusqu'ici, nous n'avons relevé un cas où l'adénome lui-même ait complètement disparu.

En résumé, nous pensons qu'il ne faut pas considérer *une* hormone sexuelle, testostérone ou folliculine, comme spécifique du sexe mâle ou femelle. On admet actuellement qu'il y a *des* hormones sexuelles mâles et femelles dans un même organisme; elles coexistent, mais leurs rapports sont encore mal précisés. L'action thérapeutique de la testostérone est manifeste dans bien des cas de poussées congestives ou d'accidents de nature congestive qui se manifestent au niveau des seins ou de la prostate. Elle semble, par contre, peu marquée lorsqu'elle s'attaque à des déformations histologiques et anatomiques dont l'organisation a demandé souvent un temps considérable pour s'effectuer. On ne connaît pas encore exactement le mode d'action de la testostérone, mais devant les résultats thérapeutiques obtenus, il est bon de se rappeler la parole célèbre:

« Nous pouvons plus que nous ne savons. »

SERMENT

En présence des Maîtres de cette Ecole, de mes condisciples, je promets et je jure d'être fidèle aux lois de l'honneur et de la probité dans l'exercice de la médecine.

Je donnerai mes soins à l'indigent et n'exigerai jamais un salaire au-dessus de mon travail. Admis dans l'intérieur des maisons, mes yeux ne verront pas ce qui s'y passe; ma langue taira les secrets qui me seront confiés, et mon état ne servira pas à corrompre les mœurs, ni à favoriser le crime.

Reconnaissant envers mes maîtres, je tiendrai leurs enfants et ceux de mes confrères pour des frères, et s'ils devaient apprendre la médecine, ou recourir à mes soins, je les soignerai sans salaire, ni engagement.

Si je remplis ce serment sans l'enfreindre, qu'il me soit donné de jouir heureusement de la vie et de ma profession, honoré à jamais parmi les hommes. Si je le viole et que je me parjure, puissé-je avoir un sort contraire.

Vu :

Le Doyen,

Pierre MAURIAC.

Vu, bon à imprimer :

Le Président de thèse,

G. JEANNENEY.

Vu et permis d'imprimer :

Bordeaux, le 14 Décembre 1938.

Le Recteur de l'Académie,

G. BOUSSAGOL.

BIBLIOGRAPHIE

1. ALLAIX. — A) *De l'inversion sexuelle à la détermination du sexe*. Paris, Peyronnet, 1930.
— B) *La morphologie sexuelle*, conférence à la Sorbonne.
2. ANCEL (P.). — A) *C.R. Soc. de Biol.*, T. 120, p. 118, 1935.
— B) *Les hormones génitales et le développement sexuel embryonnaire chez les vertébrés supérieurs. Les régulations hormonales*. Baillière et Fils, Paris, 1937.
3. ATHIAS (M.). — Influence de la castration chez le dindon. *C. R. Soc. de Biol.*, t. 98, 1906.
4. AZERAD. — A) L'hormone sexuelle mâle. *Progrès Médical*, n° 12, 20 mars 1937.
— B) L'hormone sexuelle mâle et ses applications thérapeutiques, *Bull. Gén. Thérap.*, n° 4, 1937.
5. BAUER. — A) Travaux cliniques sur le propionate de testostérone, *Wiener Medizinische Woch.* 87 - 56 - 1937.
— B) Influence des surrénales et de l'hypophyse sur la régulation de la P.A. et sur la transformation des caractères sexuels chez l'homme, *Arch. Int. Méd. Exp.*, 9, p. 395, mars 1935; *Klin. Wchnschr.*, 14, p. 361, mars 1935.

6. BEAUNE (A.) et FALK (R.). — Action de l'hormone mâle sur les caractères sexuels du triton, test pour l'identification de l'hormone. *C. R. Soc. Biol.*, T. 122, p. 721, 1936.
7. BENDER. — Premiers essais de traitement des congestions mammaires douloureuses prémenstruelles par le propionate de testostérone, *C. R. Soc. Fr. de Gynéc.*, n° 7, nov. 1937.
8. BIZE (P.) et MORIEARD (P.). — Modifications psychiques provoquées par l'injection de testostérone chez les jeunes garçons, *Bull. Soc. Pédiatrie*, n° 1, janvier 1937.
9. BLATT. — Prostat hypertrophie u. constitution, *Z. Urol-Chir.*, 20, 1926, p. 275.
10. BUTENANDT-HANISH. — Testostérone. *Berichte Deutsch. Chem. Gesellschaft*, 68, 11 septembre 1935, p. 1859.
11. CAULLERY (M.). — A) *Les problèmes de la sexualité*. Paris, Flammarion, 1913.
— B) *Les conceptions modernes de l'hérédité*. Paris, Flammarion, 1935.
12. CHAMPY. — A) *Sexualité et hormones*. Paris, Doin, 1924.
— B) A propos du minimum efficace dans l'action morphogène des glandes génitales. *C. R. Soc. Biol.*, T. 93, p. 327, 1925.
— C) Sur la relation entre l'hormone et le variant sexuel chez les coqs, *C. R. Soc. Biol.*, T. 97, p. 531, 1927.
— D) Les caractères ambosexuels, *Bull. Soc. Sex.*, n° 1, 1932.

12. CHAMPY. — E) Les caractères inhibés chez les mâles.
Bull. Soc. Sex., n° 5, 1933.
— Action chalonique de l'hormone mâle, *C. R. Soc. Biol.*, T. 122, p. 631, 1936.
— G) Caractères ambosexuels des hormones génitales, *Bull. Acad. Méd. Paris*, p. 915, juin 1935.
13. CHAMPY, BULLIARD, KRITCH, DEMAY. — Mécanisme du développement de quelques caractères sexuels des oiseaux, *Arch. Anat. Micros.*, T. 27, fasc. 3, 1931.
14. CHAMPY et COUJARD. — *C. R. Soc. Biol.*, T. 125, p. 632, 1937.
15. CHAMPY, HEITZ-BOYER et COUJARD. — A) *Bull. Acad. Méd. Paris*, T. 118, p. 93, 1937.
— B) Le mécanisme de l'action des hormones mâles sur l'hypertrophie prostatique, *Pr. Méd.*, n° 56, 13 juillet 1938, p. 1.097.
16. COMINELLE-GUARIGLIA. — Travaux cliniques sur le pro-
pionate de testostérone, *Brit. Méd. Journal*,
n° 4.009, p. 70, 6 novembre 1937.
17. CONCIL ON PHARMACY AND CHEMISTRY. — The nomencla-
ture of male hormones, *J. Amer. Med. As.*,
T. 107, p. 210, 1936.
18. COURRIER - COHEN SOLAL. — Sur les rapports des hor-
mones mâle et femelle : testostérone et folli-
culine. Etude quantitative de leur antagonisme,
C. R. Soc. Biol., n° 10, 1937.
19. CUNÉO. — Origine endocrine de l'hypertrophie de la pros-
tate, *Bull. Acad. Méd. Paris*, T. 116, p. 434, dé-
cembre 1936; — *Progrès Médical*, p. 1.982, dé-
cembre 1936.

20. DANTCHAKOFF (V.). — A) Sur le rôle des connexions urogénitales dans l'édification des gonades, *C. R. Soc. Biol.*, T. 119, p. 904, 1935.
- B) Sur les effets morphogénétiques de la folliculine dans l'ébauche testiculaire du poulet. *C. R. Soc. Biol.*, T. 119, p. 1.117, 1935.
- C) Sur l'inefficacité de l'hormone mâle à produire une inversion sexuelle des ébauches gonadiques femelles du poulet et sur ses causes, *C. R. Soc. Biol.*, T. 119, p. 1.120, 1935.
- D) Sur les effets morphogénétiques de la folliculine dans l'ébauche testiculaire stérile d'un embryon de poulet. *C. R. Soc. Biol.*, t. 119, p. 1.406, 1935.
- E) Sur la stabilité de l'inversion expérimentale phéno-typique dans le sexe mâle. *C. R. Soc. Biol.*, T. 120, p. 1.036, 1935.
- F) Sur le mécanisme d'action de la folliculine dans un embryon mâle, *C. R. Soc. Biol.*, T. 120, p. 980, 1935.
- G) Sur les processus morphogénétiques dans l'inversion sexuelle de l'ovaire, *id.*, p. 599.
- H) Sur l'inversion sexuelle expérimentale de l'ébauche ovarique chez l'embryon du poulet, *id.*, p. 597.
- I) L'hormone mâle adulte dans l'histogénèse sexuelle du mammifère, *C. R. Soc. Biol.*, T. 123, p. 873, 1936.
21. DEREQ — Le propionate de testostérone modificateur du terrain hormonal, *Journ. de Méd. de Paris*, n° 28, 15 juillet 1937.

22. DESMAREST et CAPITAIN. — Mastopathie et acétate de testostérone, *Pr. Méd.*, n° 60, 28 juillet 1937.
23. DOSSOT. — L'hormonothérapie dans l'adénome prostatique, *Pr. Méd.*, n° 54, 7 juillet 1937.
24. DOWLING. — Travaux cliniques sur le propionate de testostérone, *Brit. Med. Journal*, page 97, 8 janvier 1938.
25. DUBREUIL (G.). — *Leçons d'embryologie humaine*. Vigot, Paris, 1929.
26. FOSS. — *Propionate de testostérone en clinique*. *Lancet*, 4 décembre 1937.
27. FREUD, JONGH (de) et LAQUEUR. — Action inhibitrice des glandes génitales, *Pflügers Arch.*, T. 225, p. 742, 1930.
28. GENNES (de) et ROGÉ. — L'hormone mâle, indications thérapeutiques et résultats, *Gazette Médic. de France*, n° 16, 15 octobre 1937.
29. GLEY et DELOR. — Sur le mécanisme de l'antagonisme entre la testostérone et la folliculine, *C. R. Soc. Biol.*, n° 14, 1937.
30. GOODALE. — A) Some results of castration in Ducks, *Biol. Bull.*, T. 20, 1910.
- B) Gonadectomy in relation to the secondary sexual characters of some domestic Birds Carnegie, *Int. Publ. Washington*, 1916.
31. GOUVERNEUR et MOTZ. — Les indications thérapeutiques dans l'adénome de la prostate, *Journ. de Méd. et Chirurg. prat.*, 9° cahier, 10 mai 1937.

32. HAMILTON. — A) Traitement de l'hypoplasie génitale par l'hormone mâle synthétique, *Endocrinology*, septembre 1937, p. 649.
— B) *Id.*, novembre 1937, p. 744.
33. HAMILTON, HESLIN, GILBERT. — Traitement de l'adénome prostatique par l'hormone mâle synthétique, *J. of. Urol.*, T. 37, p. 725, 1937.
34. HAVELOCK ELLIS. — A) *Etude de psychologie sexuelle*, traduction Van Gennep. Paris, Mercure de France.
— B) *L'impulsion sexuelle*.
— C) *L'inversion sexuelle*.
— D) *Les caractères psychiques sexuels secondaires et tertiaires*.
35. HESNARD. — A) *L'individu et le sexe*. Paris, Stock, 1927.
— B) *Traité de sexologie*. Paris, Payot, 1933.
36. HITZANIDÈS. — Virilisme et tumeur de l'ovaire. *Bull. Soc. Gyn. et Obst. de Paris*, janvier 1938, n° 1, p. 34.
37. H. M. — L'hypertrophie de la prostate a-t-elle une origine endocrinienne ? *Journ. de Médec. et de Chirurg. pratiques*, n° 9, 10 mai 1937.
38. HORST (Van der). — Travaux cliniques sur le propionate de testostérone, *Neederl. Tijdschr. Geneesk.*, 18 décembre 1937.
39. JEANNENEY (G.). — A) Jeanneney et Foucault: *Tactique opératoire des glandes endocrines*.
— B) Jeanneney: Quelques dangers de l'opothérapie mal conduite, *Gaz. Méd. du Languedoc Méditerranéen et de l'Afrique du Nord*, n° 5, 1938.

JEANNENEY (C) Jeanneney et Hirtz: *Formulaire endocrinologique du Praticien*, 1936.

40. JUHN et GUSTAVSON. — Effects of the female hormone upon the sex type of the feathers of brown Leghorn, *Anat. Rec.*, 44, 1919.

41. KENYON et KOCH. — Le propionate de testostérone en clinique, *Proc. Exp. Biol. and Med.*, janvier 1938, p. 683.

42. KOCH. — De l'effet de l'hormone mâle sur le pouvoir fécondant du sperme, *Klin. Wochenschr.*, p. 629, 2 mai 1936.

43. KOZELKA et GALLAGHER. — Injections d'hormones génitales aux embryons, *Proc. Soc. Exp. Biol. Méd.*, T. 31, p. 1.143, 1934.

44. LAEMMER. — Endocrinologie et inversion sexuelle. *Bull. Soc. Thérap.*, n° 6, 1937.

45. LANGEARD. — *L'intersexualité dans l'art*. Thèse, Montpellier, 1936.

46. LAQUEUR. — Hormones mâle et femelle, *Schweig. Med. Wchn.*, 6, p. 104, novembre 1935.

47. LAQUEUR, DAVID, DINGEMANSE, FREUD. — Isolement et préparation de la testostérone, *Act. Brévis Neerl.*, 3, 84, 1935.

48. LAROCHE. — Nos connaissances actuelles sur l'hormone mâle, *Bull. Soc. Thérap.*, n° 8, 9 octobre 1935, p. 213.

49. LAROCHE, MARSAN et BOMPARD. — Essais de traitement de l'hypertrophie de la prostate par l'acétate de Testostérone, *Bull. Soc. Thérap.*, n° 3, 10 février 1937.

50. LAROCHE, MARSAN, BOMPARD et CORCOS. — L'hypertrophie de la prostate, *Pr. Méd.*, n° 50, 23 juin 1937.
51. LÉRIC. — *Contribution à l'étude du propionate de testostérone (hormone mâle) et son utilisation en gynécologie*. Thèse, Bordeaux, 1937.
52. LÉVY-SIMPSON, FRÉMERY (de) et AL MACBETH. — The presence of an excess of male hormone in virilisme and pseudo hermaphrodisme, *Endocrinology*, 20, p. 363, mai 1936.
53. LOESER. — The action of testostérone propionate on the uterus and breast. *Lancet*, 12 février 1938, p. 373.
54. MARANON. — A) *L'évolution de la sexualité et les états intersexuels*. Paris, N.R.F., 1931.
— B) *Les états intersexuels du point de vue hormonal en clinique*, J.M.P.I., 1937, p. 449.
55. MARCEL. — *Soc. Fr. Gynéc.*, 17 octobre 1938, p. 281.
56. MARION. — Origine endocrine de l'hypertrophie de la prostate, *Bull. Acad. Méd. de Paris*, p. 116, p. 434, décembre 1936.
57. MAURIAC. — Les régulations hormonales en clinique médicale, *J.M.P.I.*, 1937, p. 25.
58. MOCQUOT et MORICARD. — A) Etude préliminaire des effets provoqués par l'hormone mâle (acétate de testostérone) sur les troubles fonctionnels urinaires de la femme et de l'utilisation des hormones mâles en gynécologie, *Bull. Soc. Obstétr. et Gynéc.*, n° 10, 1936.
— B) Action de l'hormone mâle (acétate de testostérone) dans les troubles de la castration chez la femme, *Bull. Soc. Obst. Gyn.*, n° 10, 1936.

59. MOMBAERTS. — Les théories hormonales de l'hypertrophie prostatique sont prématurées, *Journal Belge d'Urologie*, octobre 1938, p. 460.
60. MOORE. — The Testos hormone Glandulos, *Physiology and Thérapy*, 1935.
61. MORICARD et BIZE. — Premières observations de développement du pénis chez l'enfant par l'injection d'acétate et de propionate de testostérone, *Bull. Soc. Pédiatrie*, n° 1, janvier 1937.
62. NIEGER. — A) Le rôle que l'on peut attribuer en clinique aux dérivés de la testostérone, *Journ. Sciences Médic.*, Lille, n° 20, 16 mai 1937.
— B) La testostérone et ses dérivés, *id.*
63. NIEHANS. — *Pr. Méd.*, n° 44, 1936, p. 1.066.
65. PADOA. — Il determinismo dei caratteri sessuali secondari, *Attualita Zool.*, vol. I, 1933.
66. PARKES. — Increasing the effectiveness of testostérone, *The Lancet*, 223; 674, 1936.
67. PASTEAU. — *Associat. Fr. d'Urol.*, 33° *Congrès d'Urologie*, 1936.
68. PÉZARD. — Le conditionnement physiologique des caractères sexuels secondaires chez les oiseaux. Du rôle endocrine des glandes génitales, *Bull. Biol. France et Belgique*, T. 52, 1918.
69. ROUSSEL. — A) 17 mars 1936, *Acad. Méd. Paris*.
— B) 16 février 1937, *id.*

70. ROUSSEL, GLEY et PAULIN. — Etude comparative de l'action de la testostérone et de certains de ces esters sur les caractères sexuels secondaires, *Bull. Acad. Méd. Paris*, n° 7, 16 février 1937.
71. ROUSSY. — Les régulations neuro-hormonales et hormono-neurales, *J.M.P.I.*, 1937, p. 9.
72. RUZICKA. — A) Testostérone, *Helvétia Chimica, Acta XVIII*, p. 1.264, 1935.
— B) Les hormones sexuelles mâles, *Chimie et Industrie*, p. 1.263, T. 31, n° 6, décembre 1935.
73. SAINTON, SIMONNET, BROUHA. — *Endocrinologie clinique, thérapeutique et expérimentale*, Masson et C^{ie}, 1937.
74. SALMON. — Action of gonadotropic hormone and vaginal smears in castrated women, *Proc. Exp. Soc. Biol. Méd.*, 37 - 3 - 1937, p. 438.
75. SCHOKAERT. — Arrhénoblastome, *Bruxelles Médical*, 16, p. 525, février 1936.
76. SÉGUY. — Causes du virilisme, *Bull. Soc. Sex.*, n° 2, p. 395, janvier 1935.
77. THOORIS. — A) Introduction à la médecine morphologique, *Bulletin de la Société d'Etude des Formes Humaines*, n°s 3 et 4, 6^e année, 1928.
— B) Forme et sexe, *id.*, 1931, n°s 2, 3 et 4.
78. TSCHOPP. — Action de l'hormone sexuelle mâle et de ses dérivés, *Arch. Internat. de Pharmacodyn. et de Thérap.*, 15 mars 1936, p. 381.
79. TURPAULT. — Que peut-on obtenir avec le propionate de testostérone chez les porteurs de seins douloureux et chez les porteuses de fibromes? *C. R. Soc. Fr. Gyn.*, n° 6, octobre 1937.

80. ULRICH. — A propos de l'acétate de testostérone, *Soc. Fr. de Gynéc.*, 17 octobre 1938, p. 278.
81. VALÉRIO. — Traitement de l'hypertrophie de la prostate par des hormones mâles et femelles, *Deutsche Med. Wchens.*, 1936, p. 1.133.
82. VARANGOT. — A propos des tumeurs masculinisantes de l'ovaire, *Bull. Soc. Gyn. Obst. Paris*, janvier 1938, n° 1.
83. WALKER. — Hormonal deficiencies in a male, *Br. Med. Journ.*, 20 mars 1937, p. 623.
85. WILLIER, GALLAGHER et KOCH. — Des injections d'hormones génitales aux embryons, *Proc. Nat. Acad. of Sc.*, T. 21, p. 625, 1935.
86. WOLFF (Et.). — A) Interprétation des résultats obtenus au cours des expériences d'injection d'androstérone synthétique aux embryons de poulet, *C. R. Soc. Biol.*, T. 120, p. 1.314, 1935.
- B) Sur l'action de l'andostérone injectée à l'embryon de poulet. Production expérimentale d'intersexués, *id.*, p. 1.312.
- C) Sur l'évolution des intersexués mâles, obtenus par injections de folliculine aux embryons de poulet. Les transformations histologiques des glandes génitales après l'éclosion, *id.*, p. 903.
- D) L'action de l'œstrone sur l'oviducte et le cloaque des poussins femelles, intersexués et mâles, *C. R. Soc. Biol.*, T. 123, p. 235, 1936.
- E) Sur la réaction des canaux de Müller des oiseaux aux hormones sexuelles, *id.*, p. 237.

87. WOLFF (Et.) et GINGLINGER. — A) Sur la structure des glandes génitales de différents types d'intersexués obtenus par injection de folliculine aux embryons de poulets mâles, *C. R. Soc. Biol.*, T. 120, p. 116, 1935.
- B) Sur les doses de folliculine nécessaires pour obtenir des intersexués et sur le stade limite de l'intervention, *id.*, p. 114.
- C) Sur l'évolution des intersexués mâles, obtenus par injections de folliculine aux embryons de poulet. Les transformations morphologiques des organes génitaux après l'éclosion, *id.*, p. 901.
88. WOLFF (Et.) et WOLFF (Em.). — L'action de différentes substances du groupe de l'androstérone sur les organes génitaux de l'embryon de poulet, *C. R. Soc. Biol.*, T. 124, p. 367, 1937.
89. ZONDEK. — The fate of follicular hormone in living body, *Lancet*, 1934, 227, 356.
90. ZUCKERMANN. — The embryological interpretation of changes induced by œstrogens in the male reproductive tract., *Lancet*, 135, january 18, 1936.

Addendum

- Oraison. — *Essai sur la médication par la prostate et les vésicules séminales dans l'hypertrophie de la prostate*. Thèse, Bordeaux, 1897.
- SIMONNET. — *L'hormone folliculaire en physiologie normale et pathologique*, Masson et C^{ie}, Paris, 1937.
-

IMPRIMERIES
GRENOUILLEAU-LANDAIS & LES FILS
BORDEAUX

